

Tomo IV

Pediatría

A large, stylized graphic in shades of yellow and green. It depicts a hand holding a child, with the child's head and torso visible. The graphic is semi-transparent and layered over the background.

AUTORES CUBANOS

Editorial Ciencias Médicas

Tomo IV

Pediatria

Tomo IV

Pediatría

AUTORES CUBANOS



La Habana, 2008

Pediatría / Colectivo de autores; eds. científicos
Ernesto de la Torre Montejo y Eduardo José
Pelayo González Posada. La Habana:
Editorial Ciencias Médicas, 2008.
5 t. (1806 p.) : il., tab.

Incluye tabla de contenido general.
Incluye tabla de contenido del t. 4.
Bibliografía al final de cada capítulo.
ISBN 978-959-212-196-6
ISBN 978-959-212-365-6

WS 100

1. PEDIATRÍA
2. ENFERMEDADES INFECCIOSAS
3. ENFERMEDADES PARASITARIAS

Edición: Marta Trigo Marabotto
Diseño, ilustraciones y emplane: DI. José Manuel Oubiña González

© Colectivo de autores, 2008

© Sobre la presente edición:
Editorial Ciencias Médicas, 2008

Editorial Ciencias Médicas
Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas
Calle 23 No. 117 e/ N y O, Edificio Soto, El Vedado,
Ciudad de La Habana, CP 10400, Cuba.
Teléfono: (537) 832-5338/ (537) 838 3375
ecimed@infomed.sld.cu

Editores científicos

Dr. Ernesto de la Torre Montejo

Doctor en Ciencias
Especialista de II Grado en Hematología
Profesor Titular y Consultante de Pediatría
Profesor de Mérito

Dr. Eduardo José Pelayo González-Posada

Especialista de II Grado en Pediatría
Profesor Titular y Consultante de Pediatría
Profesor de Mérito

AUTORES

PARTE XVII. Enfermedades infecciosas

GENERALIDADES

Jesús Perea Corral

Profesor de Mérito, Titular y Consultante
Doctor en Ciencias Médicas

Alicia Álvarez Rodríguez

Profesor Auxiliar
Especialista de II Grado.
Máster en Ciencia de Atención integral al niño

BACTERIAS

Jesús Perea Corral

Profesor de Mérito, Titular y Consultante
Doctor en Ciencias Médicas

Alicia Álvarez Rodríguez

Profesor Auxiliar
Especialista de II Grado.
Máster en Ciencia de Atención integral al niño

Manuel Díaz Álvarez

Profesor Titular
Doctor en Ciencias Médicas
Especialista de II Grado en Pediatría y Neonatología

Eric Martínez Torres

Doctor en Ciencias.
Profesor Titular Consultante
Investigador Titular
Especialista de II Grado en Pediatría.

VIRUS

Jesús Perea Corral

Profesor de Mérito, Titular y Consultante
Doctor en Ciencias Médicas

Eric Martínez Torres,

Doctor en Ciencias.
Profesor Titular Consultante
Investigador Titular
Especialista de II Grado en Pediatría

María Elena Trujillo Toledo

Especialista de II Grado en Gastroenterología
Profesor auxiliar

HONGOS

Jesús Perea Corral

Profesor de Mérito, Titular y Consultante
Doctor en Ciencias Médicas

Elena García García

Profesor Auxiliar
Especialista de II Grado

MISCELÁNEA

Jesús Perea Corral

Profesor de Mérito, Titular y Consultante
Doctor en Ciencias Médicas

Gladys Fernández Couce

Profesor Auxiliar
Especialista de II Grado.
Doctor en Ciencias Médicas

PARÁSITOS

Aniran Ruiz Espinosa

Especialista de I Grado en Microbiología
Master en Parasitología
Profesor instructor

Fidel Ángel Núñez Hernández

Doctor en Ciencias
Especialista de II Grado en Microbiología
Profesor auxiliar
Investigador Titular

Martha Solángel Rodríguez Peña

Especialista de I Grado en Microbiología
Master en Parasitología
Profesor auxiliar
Investigadora agregada

Dora Enma Ginorio Gavito

Especialista de II Grado en Microbiología
Master en Parasitología
Profesor auxiliar
Investigadora agregada

PRÓLOGO

La pediatría cubana, tiene una rica y larga historia. A mediados del siglo XIX, con la apertura de la Cátedra de Obstetricia y Enfermedades Infantiles, del Sexo y Sifilítica, en la Universidad de La Habana, se inició la enseñanza en la atención médica a la madre y el niño. A comienzos del siglo XX se crearon los servicios de niños de los hospitales “Nuestra Señora de las Mercedes” y “Calixto García”, base docente y asistencial en la que se formaron nuestros primeros pediatras.

En la primera mitad del siglo XX varios alcanzaron notoriedad en distintas ramas de su especialidad y en 1953 se realizó en La Habana el VII Congreso Internacional de Pediatría.

Pero el cuadro de salud de la mayor parte de nuestros niños, como el de la población en general, estaba bien lejos de ser óptimo: más de la mitad de los médicos ejercían en la capital del país, los servicios médicos en las áreas rurales eran bien precarios y se practicaba una medicina esencialmente curativa y de carácter privado. Ni la atención médica ni los medicamentos estaban al alcance de una gran parte de la población.

A partir de 1959, con el triunfo de la Revolución han habido cambios radicales, económicos, políticos y sociales. El pueblo con el liderazgo de Fidel Castro se unió para construir una nueva sociedad, justa, culta y sana.

Se organizó un sistema de salud pública que tuvo entre sus principios esenciales ser accesible desde todo punto de vista, se estableció el servicio médico social rural y se dio especial importancia a la prevención y educación sanitaria. Se modificaron los planes y programas de estudios y se extendieron las facultades de medicina progresivamente a todas las provincias. Se instituyó un sistema de estudios de posgrado (residencias) en todas las especialidades médicas para así dar respuesta a la demanda de especialistas del sistema en desarrollo.

Los pediatras cubanos han desempeñado con éxito un trabajo destacado en todo este esfuerzo: han aprovechado la experiencia precedente e incorporado, con las adecuaciones pertinentes, los avances científicos más recientes, han agregado la promoción y la prevención a la práctica médica cotidiana con una concepción social, humanista, sin distinciones de índole alguna y han ofrecido sus conocimientos y experiencia a todo el que lo necesite, sea en Cuba o en cualquier parte del mundo donde se soliciten sus servicios.

Esta Pediatría de autores cubanos recoge la experiencia de profesores con años de trabajo y estudio en los distintos campos de la especialidad. Tiene su antecedente en textos publicados desde 1994 cuyos capítulos han sido revisados y actualizados y a los que se han agregado nuevos temas hasta abarcar toda la pediatría.

En este período de trabajo hemos perdido a cinco queridos profesores que fueron entusiastas iniciadores de este empeño: Liane Borbolla Vacher, Manuel Amador García, Luis Córdova Vargas, Eladio Blanco Rabasa y Raúl Riverón Corteguera. A ellos los recordamos y los sentimos presentes.

Expresamos nuestro agradecimiento a la Editorial Ciencias Médicas que con la tenacidad y conocimientos de sus trabajadores ha hecho posible que se concluya este texto.

Esperamos que estudiantes, residentes, especialistas en pediatría y todo profesional de la medicina que desee obtener información sobre el cuidado del niño sano, la prevención de enfermedades y la adecuada atención al niño enfermo, encuentre en estas páginas ayuda y guía para su proceder profesional. Apreciaremos las sugerencias y críticas que sin duda, ayudarán a los autores a perfeccionar una futura edición.

Contenido General

Práctica pediátrica en Cuba	Neurología
Crecimiento y desarrollo	Oncología
Salud mental	Reumatología
Promoción, prevención y accidentes	Gastroenterología
Alimentación y nutrición	Nefrología
Genética Médica	Urología
Neonatología	Ginecología infantojuvenil
Diarreas agudas y persistentes	Enfermedades metabólicas
Agua y electrolitos	Endocrinología
Terapia intensiva	Oftalmología
Inmunodeficiencias	Otorrinolaringología
Enfermedades infecciosas	Dermatología
Enfermedades alérgicas	Ortopedia
Aparato respiratorio	Enfermedades quirúrgicas
Cardiología	Enfermedades no clasificadas.
Hematología	Adolescencia
	Medicamentos

Contenido



Enfermedades Infecciosas/ 1361

Capítulo 111. Generalidades/ 1362

Fiebre/ 1362

Termorregulación/ 1362

Pirógenos/ 1363

Patogenia/ 1363

Clasificación/ 1364

Manifestaciones clínicas/ 1365

Tratamiento/ 1365

Infección bacteriana severa en el niño febril/ 1366

Definiciones/ 1366

Epidemiología/ 1366

Consideraciones sobre evolución y cuidado del niño febril/ 1367

Consideraciones específicas/ 1369

Inmunidad e infección/ 1371

Estadios de la infección/ 1371

Respuesta inmune a los diferentes organismos/ 1373

Bacterias/ 1373

Virus/ 1374

Hongos/ 1375

Protozoos/ 1375

Parásitos/ 1376

Inmunodeprimidos/ 1377

Manifestaciones clínicas/ 1378

Sepsis/infección/ 1379

Definiciones relacionadas con las infecciones/ 1379

Fisiopatología/ 1380

Respuesta inmune e inflamatoria en la sepsis/ 1380

Alteraciones en el balance entre la procoagulación y la

anticoagulación/ 1380

Inmunosupresión/ 1381

Anergia-apoptosis/ 1381

Bibliografía/ 1382

Capítulo 112. Bacterias/ 1382

Grampositivas/ 1382

Difteria/ 1382

Estafilococos/ 1385

Estreptococo/ 1400

Fasciítis necrotizante/ 1406

Fiebre reumática/ 1407

Infecciones por otros estreptococos/ 1411

La infección por estreptococos del grupo B en la perspectiva del

pediatra/ 1414

Lepra/ 1418

Mycobacterias no tuberculosas/ 1424

Mycoplasma/ 1428

Neumococo/ 1432

SS Shock tóxico/ 1436

Gramnegativas/ 1440

Brucelosis/ 1440

Campylobacter/ 1442

Chlamydias/ 1444

Cólera/ 1449

Escherichia coli/ 1452

Ehrlichiosis-Anaplasmosis/ 1455

Enfermedad por arañazo de gato/ 1458

Fiebre por mordeduras de ratas/ 1460

Gonococo/ 1461

Helicobacter pylori/ 1464

Haemophilus influenzae/ 1467

Legionella/ 1471

Infecciones por pseudomonas y otros gérmenes gramnegativos/ 1473

Salmonella/ 1482

Fiebre tifoidea/ 1484

Shigellas/ 1488

Tos ferina/ 1491

Tularemia/ 1494

Enfermedad meningocócica/ 1496

Anaerobios/ 1503

Anaerobios gramnegativos/ 1503

Anaerobios grampositivos/ 1503

Clostridial myonecrosis (gangrena gaseosa)/ 1505

Intoxicación alimentaria por C. perfringens/ 1506

Infecciones por los Fusobacterium/ 1506

Prevotella/ 1507

Porphyromonas/ 1507

Síntomas y signos que nos orientan hacia una infección

anaeróbica/ 1507

Especies anaerobias más frecuentes encontradas

en las infecciones clínicas/ 1507

Infecciones comúnmente asociadas con gérmenes aerobios/ 1507

Botulismo/ 1508

Clostridium difficile/ 1511

Tétanos/ 1515

Bibliografía/ 1520

Capítulo 113. Virus/ 1524

- Adenovirus/ 1524
- Coronavirus/ 1526
- Enterovirus/ 1528
- Gripe (influenza)/ 1532
- Hantavirus/ 1536
- Virus del herpes/ 1539
- Virus del herpes 6-7-8/ 1545
- Infección por el virus de Ebstein-Barr/ 1550
- Papiloma virus/ 1558
- Parainfluenza/ 1562
- Parvovirus B19 (eritema infeccioso-5ta. enfermedad)/ 1564
- Parotiditis/ 1567
- Poliomielitis/ 1569
- Polyomaviruses/ 1572
- Priones/ 1573
- Rabia/ 1574
- Rhinovirus/ 1579
- Rotavirus/norovirus/ 1582
- Norovirus (NV)/ 1585
- Rubéola/ 1585
- Sarampión/ 1588
- Varicela/Zoster/ 1592
- Enfermedad por inclusión citomegálica/ 1600
- Infección por VIH/ 1606
- Nuevos exantemas atípicos virales/ 1633
- Virus del oeste del Nilo/ 1640
- Virus sincitial respiratorio/ 1641
- Dengue/ 1645
- Hepatitis/ 1651
- Bibliografía/ 1667

Capítulo 114. Hongos/ 1670

- Micosis/ 1670
- Aspergillosis/ 1670
- Blastomycosis/ 1673
- Candidiasis/ 1675
- Coccidioidomycosis/ 1679
- Cryptococcus/ 1681
- Drogas/ 1684
- Esporotricosis/ 1685
- Histoplasmosis/ 1687
- Malassezia/ 1690
- Zygomycosis/ 1690
- Enfermedades micóticas adicionales/ 1692
- Pneumocystis carinii/ 1693
- Bibliografía/ 1696

Capítulo 115. Miscelánea/ 1697

- Leptospirosis/ 1697
- Listeriosis/ 1699
- Lyme/ 1701
- Rickettsias/ 1705
- Sífilis/ 1707
- Bibliografía/ 1712



Parásitos/1713

Capítulo 116. Generalidades/ 1713

- Modos y tiempo del parasitismo/ 1714
- Ramas de la parasitología/ 1714
- Mecanismos de acción de los parásitos/ 1715
- Factores epidemiológicos de las parasitosis/ 1716
- Prevención y control de las enfermedades parasitarias/ 1716
- Diagnóstico/ 1718
- Tratamiento/ 1718
- Infecciones producidas por parásitos/ 1719**
- Entamoeba/ 1719
- Giardia/ 1722
- Blastocystis hominis/ 1725
- Balantidium coli/ 1729
- Cryptosporidium/ 1730
- Cyclospora cayetanensis/ 1733
- Isospora belli/ 1735
- Microsporidia/ 1737
- Trypanosoma cruzi/ 1739
- Trypanosoma brucei gambiense y Trypanosoma brucei rhodesiense/ 1745
- Leishmania/ 1747
- Toxoplasma gondii / 1753
- Plasmodium (paludismo o malaria)/ 1760
- Ascaris lumbricoides/ 1765
- Trichuris trichiura/ 1766
- Enterobius vermicularis/ 1766
- Taenia/ 1768
- Dipylidium caninum/ 1771
- Himenolepis/ 1772
- Inermicapsifer madagascariensis y Raillietina spp./ 1774
- Filaria/ 1776
- Fasciola hepatica/ 1783
- Schistosoma/ 1787
- Diphylobothrium/ 1792
- Strongyloides/ 1794
- Uncinariasis/ 1795
- Bibliografía/ 1797



Enfermedades Infecciosas

El desarrollo y uso extensivo de las vacunas en todo el mundo, la aparición de nuevos antibióticos cada vez más potentes y selectivos, así como otros avances impresionantes en los medios de diagnóstico y en la terapéutica, unido a la mejoría en las condiciones sanitarias en casi todos los países a lo largo del pasado siglo, con marcadas desigualdades en muchos, hizo pensar a un gran sector que las infecciones dejarían de ser una amenaza para la humanidad, y que los tiempos de las "grandes plagas" que habían cobrado millones de vida, solo serían un mal recuerdo.

La aparición del VIH/SIDA en los 80, y la emergencia y reemergencia de nuevas infecciones, asociadas a esta pandemia o no, hizo saltar las alarmas.

El inicio de la era de los trasplantes de órganos sólidos y las stem-cells, así como el tratamiento de las enfermedades malignas con protocolos que utilizan múltiples drogas citotóxicas e inmunosupresores, han emergido o reemergido nuevas infecciones sofisticadas, como las infecciones micóticas por citar algunas.

Nuevas condiciones epidemiológicas, asociadas a diversos fenómenos como el crecimiento de la población urbana mundial, que en 2004 sobrepasó la rural, el aumento del intercambio y desplazamientos poblacionales y migraciones, los desastres naturales asociados al cambio climático o no, la necesidad de producir alimentos en condiciones inadecuadas para alimentar a la creciente población mundial, cuya más reciente consecuencia es la transmisión de gripe aviar a seres humanos, son todos factores que colocan a las infecciones como un reto permanente no solo para la comunidad médica sino para toda la sociedad.

En los últimos años en Cuba, la sepsis ocupa entre el 15 y el 50 % de la mortalidad, y el 25 % de los

ingresos hospitalarios causados por infecciones. Más del 60 % de la morbilidad crítica en el menor de 1 año es causada por la sepsis.

En los años 2005 y 2006 la sepsis fue la causa básica de muerte en más del 20 % de los fallecidos en edad pediátrica.

Unido a la aparición de las enfermedades emergentes y reemergentes, el fenómeno de la resistencia bacteriana, descrita ya por el propio Fleming en 1945 como un peligro potencial, es hoy un problema presente en todas las enfermedades infecciosas, incluyendo virales, bacterianas, micóticas y parasitarias. Algunos lo señalan como el mayor reto de la Microbiología en el siglo XXI. El caso particular de las cepas de *Estafilococo Meticillin-Resistente*, inicialmente descrito en infecciones nosocomiales y actualmente de presencia relativamente frecuente en casos adquiridos en la comunidad, se ha convertido en una amenaza que trasciende las autoridades sanitarias.

A partir de los 90 del pasado siglo, la comunidad médica se percató de la necesidad de identificar tempranamente la sepsis, en una etapa de su progresión clínica, que hiciera posible la reversibilidad de dicho proceso. Un avance importante, en permanente revisión y desarrollo, ha sido el establecimiento de una terminología común que ha definido el concepto de síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, que describe esta progresión con sus distintas variantes y criterios particulares para el recién nacido, el lactante y el desnutrido, y lograr, de esta forma, reducir la mortalidad.

Estos y otros aspectos son algunas de las evidencias que nos hacen pensar que el problema de las infecciones y la sepsis son y serán durante mucho tiempo, uno de los más importantes problemas que las Ciencias Médicas seguirán enfrentando.

Generalidades

Jesús Perea Corral, Alicia Álvarez Rodríguez

FIEBRE

La fiebre ha sido definida como un aumento de la temperatura central corporal (38°C o más) y es con frecuencia, pero no necesariamente, parte de un mecanismo de defensa del organismo a la invasión de microorganismos vivos o de materias inanimadas reconocidas como patógenas o extrañas para el huésped. Está presente en el 15 al 20 % de los pacientes que asisten al cuerpo de guardia y, por lo menos, en el 30 % de las consultas externas hospitalarias.

La respuesta febril (de la cual la fiebre es solo un componente) es una reacción fisiológica compleja a la enfermedad, en la que intervienen: un aumento de la temperatura mediado por las citoquinas, la generación de los reactores de la fase aguda y la activación de numerosos sistemas fisiológicos, endocrinos e inmunológicos.

El aumento marcado de la temperatura durante la fiebre debe ser diferenciado de la que ocurre durante los episodios de hipertermia maligna. Todo lo contrario a la fiebre, la hipertermia se corresponde con un aumento no regulado de la temperatura, en la cual las citoquinas pirógenas no están envueltas directamente y contra la cual no son efectivos los antipiréticos. Representa una falla en la termorregulación, en la cual hay un aumento no controlado en la producción del calor, una disipación moderada y una regulación hipotalámica defectiva.

En la clínica, la fiebre se define como un aumento de la temperatura mediada por pirógenos, por encima de los valores normales. Este concepto clínico considera a la temperatura corporal como una simple entidad, cuando en realidad la fiebre es un conjunto de temperaturas diferentes, que cada una de ellas representa una parte particular del organismo, con variaciones diarias durante las 24h en respuesta a las actividades de la vida y la influencia de los ritmos diarios endógenos.

La temperatura corporal es regulada por las neuronas termosensitivas localizadas en el hipotálamo anterior (región preóptica). Estas neuronas responden a cambios de la temperatura de la sangre, al igual que a una conexión directa neural con los receptores de calor y frío, localizados en la piel y los músculos.

La respuesta de los termorreguladores incluye la redirección de la sangre hacia o desde los lechos vasculares cutáneos, el aumento o la disminución del sudor

y la regulación del líquido extracelular (vía arginina-vasopresina) y las respuestas conductuales como registrar un calentamiento o un enfriamiento en la temperatura ambiental.

La temperatura normal corporal varía según el patrón regular del día. Este ritmo circadiano de la temperatura también varía según el patrón regular de cada día. Este ritmo circadiano de la temperatura o variación diurna, se manifiesta por presentarse una temperatura menor corporal al inicio de la mañana y una temperatura de aproximadamente 1°C mayor al final de la tarde o al inicio de la noche.

Termorregulación

El calor es derivado de las reacciones bioquímicas que ocurren en todas las células vivas del organismo al nivel de las mitocondrias. La energía derivada del catabolismo de los metabolitos como sería la glucosa, es usada en la fosforización oxidativa, que convierte el difosfato de adenosina en el trifosfato de adenosina.

En los humanos, los escalofríos constituyen el medio primario por medio de los cuales la producción de calor se estimula. La termogénesis producida por otros medios (no dependiente de los escalofríos) es más importante en los animales recién nacidos incluyendo a los humanos. Aunque varios tejidos pueden estar envueltos en esta forma de producción de energía (corazón, músculos respiratorios y tejido adiposo), el tejido adiposo carmelita es el máximo productor de calor no dependiente de los escalofríos. Esta forma de tejido adiposo especializado está localizada en los hombros, cuello, glándulas adrenales y los vasos sanguíneos profundos y se caracteriza por su color carmelita, su sistema vascular profuso y la abundancia de las mitocondrias.

El calor producido por los órganos vitales situados en la profundidad del organismo se distribuye por medio de la circulación sistémica. El sistema circulatorio determina la temperatura de varias partes del organismo y la velocidad con que se pierde el calor de la superficie corporal al medio ambiente por medio de la evaporación, la radiación y la difusión.

En un ambiente caluroso o en respuesta a un aumento de la temperatura debido al ejercicio, el flujo sanguíneo cutáneo aumenta y el calor es transportado del centro hacia la superficie de la piel para posteriormente disiparse.

En un ambiente frío o en respuesta a una disminución de la temperatura central, el flujo sanguíneo capilar disminuye como un medio de retener el calor dentro del centro del cuerpo.

No existe un simple centro dentro del SNC para controlar la temperatura, más bien la termorregulación

es un proceso que incluye un conjunto continuo de estructuras y conexiones neurales que se extienden desde el hipotálamo y el sistema límbico, hacia el tronco cerebral inferior y la formación reticular hacia la médula espinal y los ganglios simpáticos.

Independientemente, un área del cerebro localizada en y cerca del hipotálamo, parece tener un efecto pivote en el proceso de la termorregulación. Aunque generalmente referida al área preóptica, actualmente incluye los aspectos mediales y laterales de esta área del hipotálamo anterior y el septum.

Muchos, aunque no todos, los termofisiólogos creen que la región preóptica es sensible a la temperatura y la regula, integrando las señales termosensoriales en la piel y las áreas centro incluyendo el SNC. Una de las teorías más difundidas es que dicha integración se realiza por medio de un punto térmico establecido (set-point) (37°C) para la región preóptica, punto que es mantenido en estos valores por medio de un mecanismo de retroalimentación negativo.

De acuerdo con esta teoría, si la temperatura preóptica aumenta por encima del valor del punto térmico establecido por cualquier razón (ejercicio), la respuesta relacionada con la pérdida de calor es activada para disminuir la temperatura corporal y retornar a la temperatura anterior (punto térmico establecido, 37°C). Por otra parte, si la temperatura preóptica disminuye por debajo del punto térmico establecido (exposición al frío), se desencadenan varias respuestas de retención y producción del calor para aumentar la temperatura hasta llegar al punto térmico establecido.

La fiebre es regulada de la misma forma que se regula la temperatura corporal, la diferencia es que el termostato ha sido reordenado o reajustado a una temperatura mayor.

Pirógenos

Tradicionalmente los pirógenos han sido divididos en dos categorías:

- Pirógenos externos
Son en su mayor parte los microbios, las toxinas y otros productos bacterianos, que viven fuera del organismo y estimulan los macrófagos u otras células para que produzcan los pirógenos endógenos y la fiebre resultante.
- Pirógenos endógenos
Independiente de que la fiebre esté asociada a la infección o a enfermedades del tejido conectivo o a la malignidad, el termostato es reajustado en respuesta a los pirógenos endógenos. Estos pirógenos son derivados de las células del huésped y se conocen como citoquinas pirógenas, que son los principales mediadores de la respuesta febril.

De acuerdo con los conceptos actuales, el pirógeno externo independiente de su estructura fisicoquímica, inicia la fiebre por medio de la inducción a las células del huésped (macrófagos) a producir los pirógenos endógenos. Además, ciertas moléculas endógenas tienen capacidad de inducir también pirógenos endógenos: aquí se incluyen entre otros, los inmunocomplejos en presencia del complemento, el complemento, los productos elaborados por los linfocitos, los ácidos biliares y los metabolitos de los esteroides androgénicos.

La endotoxina es una de las pocas sustancias que pueden directamente afectar la termorregulación en el hipotálamo de la misma forma que los pirógenos endógenos.

Los pirógenos endógenos más comunes que tienen la capacidad de producir fiebre son las citoquinas pirógenas: Interleukin-1 (IL-1 α y el IL-1 β), el IL-6, el FNT α y el interferón γ . Los linfocitos activados y otras células producen lípidos que también actúan como pirógenos endógenos y el mejor estudiado es la prostaglandina E2.

Las citoquinas son pleiotrópicas: ellas interactúan con los receptores presentes en diferentes células del huésped, son activas con valores picomolares, inducen una respuesta celular máxima aún ocupando pocos receptores y ejercen acciones locales (autocrinas y paracrinas) y acciones sistémicas (endocrinas).

La fiebre ficticia (autoinducida) puede ser debida a la manipulación del termómetro o a la inyección de pirógenos.

Patogenia

Los microorganismos, las toxinas y otros mediadores inducen la producción de pirógenos endógenos por las células inflamatorias del huésped. Los pirógenos endógenos incluyen; IL-1 α y IL-1 β , IL-6, FNT α y el INF γ . Las citoquinas pirógenas estimulan directamente el hipotálamo a producir PG-E2 que entonces reajusta el punto térmico de regulación. La transmisión neuronal del hipotálamo, lleva a la conservación y generación de calor y al aumento de la temperatura corporal (Fig. 111.1).

El aumento de la temperatura corporal en respuesta a los patógenos bacterianos es una respuesta observada en los reptiles, peces, aves y mamíferos. Cuando a los peces se les administran un agente pirógeno exógeno, ellos se dirigen hacia aguas calientes para aumentar su temperatura corporal. En los humanos, el aumento de la temperatura está asociado a una disminución en la reproducción de los microorganismos y a un aumento de la respuesta inflamatoria. Así, muchas evidencias sugieren que la fiebre es una respuesta adaptativa y que debe ser tratada solamente en determinadas situaciones.

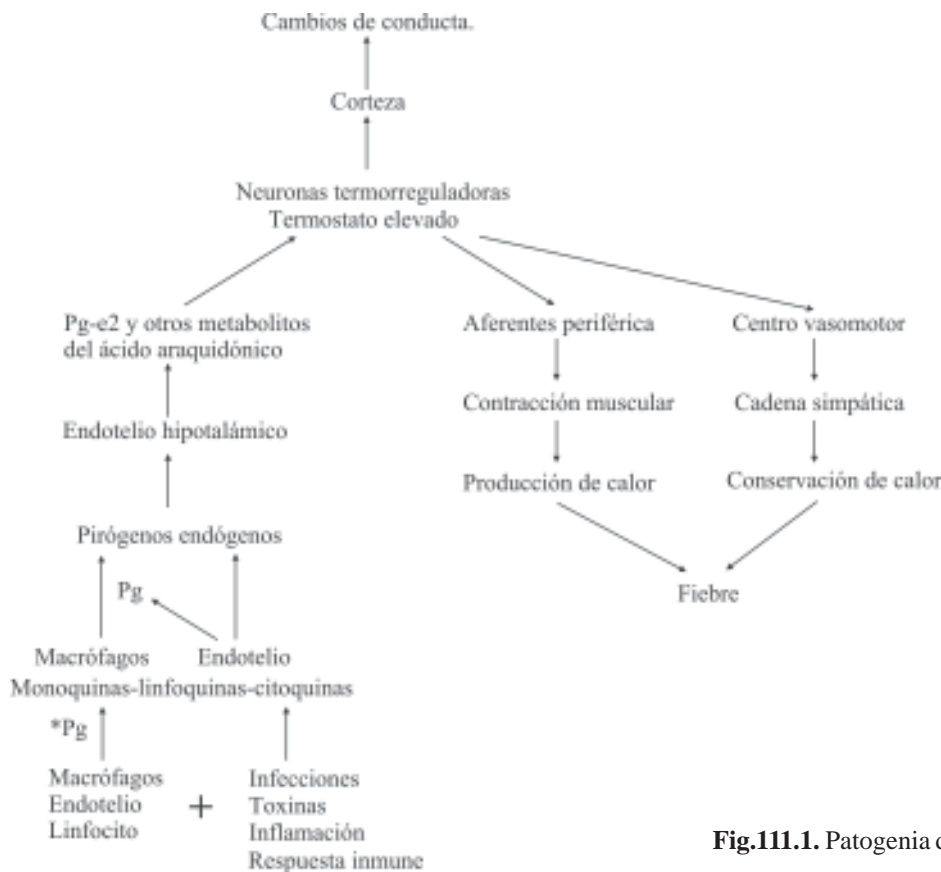


Fig.111.1. Patogenia de la fiebre.

La producción de calor asociado a la fiebre, aumenta el consumo del O₂, la producción del CO₂ y la fuerza cardíaca. De esta forma, la fiebre puede exacerbar la insuficiencia cardíaca en los pacientes con enfermedades del corazón, y la insuficiencia respiratoria en pacientes con enfermedad pulmonar crónica. También produce inestabilidad metabólica en los niños con diabetes mellitus o con errores congénitos del metabolismo. Además, los niños entre 6 meses y 5 años están en riesgo de iniciar las convulsiones febriles, mientras que aquellos con epilepsia idiopática, pueden presentar un aumento en la frecuencia de las convulsiones asociadas con las enfermedades febriles.

Clasificación

La fiebre suele clasificarse en: fiebre con síntomas de localización y fiebre sin localización o con signos no específicos. Un signo de localización es aquel que orienta hacia un diagnóstico de una enfermedad específica o lleva hacia un área específica de investigación.

Muchos médicos emplean el término de fiebre de origen desconocido (FOD) a todo niño febril ingresado sin un aparente sitio de infección o sin el diagnóstico de una enfermedad no infecciosa. En muchas ocasiones, se presentan síntomas clínicos adicionales en un período relativamente corto que demuestra la posible naturaleza infecciosa de la

fiebre. Esto hace que el término FOD sea aplicado a aquellos niños con fiebre documentada por una persona capacitada y en el cual no ha sido posible identificar una causa después de 3 semanas de atención ambulatoria o después de una semana de evaluación hospitalaria.

Las principales causas de FOD en los niños son las enfermedades infecciosas y las enfermedades autoinmunes. Las enfermedades neoplásicas deben también ser consideradas, aunque los niños con enfermedades malignas raramente presentan solo fiebre.

La posibilidad de fiebre por drogas se debe tener presente si el paciente está tomando algún medicamento o droga. No está asociado a otros síntomas y la temperatura permanece elevada a un nivel relativamente constante. La supresión de la droga se asocia con la regresión de la fiebre en 72h.

Muchos casos de FOD se deben a formas atípicas de enfermedades comunes. Otra forma de clasificación es la forma febril aguda (no más de una semana) y la forma febril prolongada de 7 a 10 días o más. La primera es la más frecuente, la segunda es mucho más rara y estará presente una superposición causal; la infección es la más frecuente. El riesgo mayor en estos casos, sobre todo en la forma aguda, es la presencia de bacteriemia o de una infección bacteriana severa debido al riesgo de muerte o la aparición de secuelas importantes. En la forma prolongada,

la mayor preocupación sería la identificación de niños con enfermedades que amenacen la vida, como las infecciones severas o enfermedades crónicas o malignas, aunque no siempre la presencia de estas formas de fiebre significará un mal pronóstico.

El 34 % de las fiebres prolongadas son infecciosas; las más frecuentes son: las infecciones urinarias en el 11,4 % y las meningitis bacterianas en el 6,5 %.

Manifestaciones clínicas

Aunque el patrón febril de por sí, no es útil frecuentemente para determinar un diagnóstico específico, al observar las características clínicas de la fiebre se puede obtener información práctica. En general, un simple pico febril no está asociado con una enfermedad infecciosa. Tales picos febriles pueden ser atribuidos a la administración de derivados de la sangre, algunas drogas, algunos procedimientos medicoquirúrgicos o a la manipulación de catéteres, en una superficie colonizada o infectada.

Las temperaturas mayores de 41°C se asocian con las infecciones severas. Entre las causas que producen temperaturas mayores de 41°C se incluyen: fiebres centrales (disfunción del SNC con toma del hipotálamo), hipertermia maligna, síndrome neuroléptico maligno, drogas y el *stroke*.

Temperaturas más bajas que las normales >36°C pueden estar asociadas con sepsis subagudas, pero más común se relaciona con la exposición al frío, hipotiroidismo y en casos de abuso de las drogas antipiréticas.

Un ritmo circadiano exagerado que incluye un período de temperatura normal por varios días, es llamado fiebre intermitente, y las fluctuaciones extremadamente amplias de la temperatura suelen llamarse fiebre séptica o hética.

Una fiebre sostenida es la que persiste y no varía más de 0,5°C/día. La fiebre remitente varía más de 0,5°C/día pero que no retorna a los valores normales.

Las recaídas febriles separadas por intervalos de temperatura normal son propias de la malaria: fiebre terciaria, ocurre el 1ro. y el 3er. día (*Plasmodium vivax*) y la fiebre cuaternaria que ocurre entre el 1ro. y el 4to. día (*Plasmodium malariae*).

Una fiebre bifásica indica una enfermedad simple con dos períodos distintos en una o más semanas (patrón de fiebre en camello) y la poliomiелitis es el ejemplo clásico, también la presenta la leptospirosis y el dengue.

La relación entre la frecuencia del pulso y la temperatura puede ser una información importante. La taquicardia es relativa, cuando la frecuencia del pulso está elevada fuera de proporción con la temperatura, generalmente no es debida a enfermedades infecciosas. Bradicardia relativa (disociación pulso-temperatura) es cuando el pulso se mantiene a baja frecuencia en presencia de fiebre, sugiere fiebre por drogas, fiebre tifoidea, brucelosis o leptospirosis. También puede ser el resultado de un defecto de la conducción por toma cardíaca como

serían: la fiebre reumática, la enfermedad de Lyme, la miocarditis viral o la endocarditis.

La administración de antibióticos puede producir una eliminación rápida de las bacterias, sin embargo, si la lesión es extensa, la respuesta inflamatoria y la fiebre pueden continuar por varios días después que todos los gérmenes han sido erradicados.

Tratamiento

La fiebre con una temperatura <39°C en los niños saludables generalmente no requiere tratamiento. En presencia de temperaturas mayores y en los pacientes que no se sienten bien, que están molestos, la administración de antipiréticos los mejora rápidamente, pero estas drogas no cambian el curso de la enfermedad. Además, debe señalarse que la fiebre elevada tiene un alto riesgo de desencadenar convulsiones febriles o no.

La hiperpirexia >41°C asociada con infección severa, disfunción del hipotálamo o hemorragia del SNC, debe siempre ser tratada.

La fiebre elevada durante el embarazo puede ser teratogénica.

El acetoaminofén, la aspirina o el ibuprofén son muy efectivos, inhiben la ciclooxigenasa hipotalámica y la síntesis de la PGE2. Son idénticas en eficacia como agentes antipiréticos.

Como se ha reportado que la aspirina produce síndrome de Reye's, no debe usarse de rutina para el tratamiento de la fiebre.

Acetoaminofén a la dosis de 10 a 15 mg/kg/cada 4h por vía oral. No tiene asociado efectos adversos. Sin embargo, su uso prolongado puede producir lesión renal y dosis masivas pueden producir falla hepática.

Ibuprofén a la dosis de 5 a 10mg/kg/6-8h por vía oral. Puede causar dispepsias, sangramiento digestivo y disminución del flujo renal y más raramente meningitis aséptica, hepatotoxicidad y anemia aplásica.

El tratamiento combinado de paracetamol e ibuprofén debe ser utilizado en casos muy puntuales, pues tiene marcadas desventajas: aumenta los riesgos de sobredosis, de los efectos adversos y eleva los costos. Debe tratarse siempre que sea posible de usar un solo medicamento.

La fiebre puede causar distrés y ansiedad en la familia que en algunos casos llega hasta la fobia.

El tratamiento más racional incluye alivio del distrés (permitir al niño: dormir, descansar y alimentarse). Deben usarse ropas holgadas, reducir la temperatura ambiental, controlar la ingestión de líquidos que le permita mantener una buena hidratación.

Los baños con agua tibia sin alcohol es otra recomendación.

La respuesta a estos medicamentos no distingue las infecciones bacterianas de las virales. Niños febriles con riesgo aumentado para desarrollar una infección bacteriana severa (Tema IBS).

Niños no inmunocomprometidos.

- Neonatos <28 días----- Sepsis y meningitis por el estreptococo grupo B, *E.coli*, *Listeria monocytogena* y Herpes virus simple.
 - Lactantes <3 meses.----- Infecciones bacterianas severas en el 10-15 % de los niños, bacteriemia en el 5 % de los febriles.
 - Lactantes y niños de 3-36 meses.---- Bacteriemia oculta en el 4 %, aumenta el riesgo si temperatura >39°C y el conteo de leucocitos es > 15 000/uL.
 - Hiperpirexia >41°C----- Meningitis bacteriana, neumonía, síndrome de encefalopatía hemorrágica con shock.
 - Fiebre y petequias.----- Bacteriemia y meningitis por *N. meningitides*, *H. influenzae* tipo-b y el neumococo.
-

Niños inmunocomprometidos

- Sickle cell anemia.----- Sepsis por neumococo y meningitis.
 - Asplenia.----- Infecciones por bacterias encapsuladas.
 - Deficiencia complemento/properdina- Sepsis, meningitis.
 - Agammaglobulinemia----- Bacteriemia, infecciones sinopulmonares.
 - Cardiopatías congénitas----- Aumentado el riesgo de endocarditis.
 - Cateter venoso central.----- *S. aureus*, *S. coagulasa* negativo y la *Candida*.
 - Malignidad.----- Bacteriemia por gramnegativos, *S. aureus*.
-

INFECCIÓN BACTERIANA SEVERA EN EL NIÑO FEBRIL

Se calcula que aproximadamente la mitad de las urgencias pediátricas son niños menores de 36 meses de edad, de los cuales alrededor del 15 al 25 % consultan por fiebre; se estima que entre el 3 al 7 % de ellos pueden presentar bacteriemias ocultas y del 5 al 15 % de estos, importantes infecciones bacterianas severas (IBS). Desafortunadamente, es imposible predecir en la evolución de un niño febril, cuál desarrollará una bacteriemia oculta y cuál una IBS. Si bien los porcentajes no son alarmantes en números absolutos, representan niños en riesgo de enfermar por infecciones severas e incluso de fallecer, de ahí que el diagnóstico precoz de estas infecciones continúan siendo la piedra angular de la evaluación del niño febril, por lo que es muy importante para el médico que los atiende poder, al evaluar, sobre todo al más pequeño, contar con categorías de riesgo o diagnósticas que le permitan identificar la mayor o menor probabilidad que tienen estos niños de desarrollar una IBS.

Definiciones

Fiebre. Se define como la elevación de la temperatura axilar de 37,5°C (99,5°F) o más, temperatura rectal de 38°C (100,4°F) o más (preferida), temperatura oral y timpánica de 37,8°C (100°F) o más.

Niño febril. Se consideran a los niños con fiebre sin causa aparente, a aquellos que presentan una enfermedad febril aguda referida por los padres o constatada

en el cuerpo de guardia en la cual no es aparente el diagnóstico después de un cuidadoso interrogatorio y examen físico realizado por el especialista de pediatría.

Infección bacteriana severa. Esta definición de IBS es arbitraria, aunque resulta útil agrupar estas infecciones como una entidad porque ellas denotan potencialmente serias consecuencias y su presencia puede no siempre ser aparente al tiempo de la evaluación inicial. Incluyen las meningoencefalitis, sepsis urinarias, artritis, osteomielitis, diarreas, bacteriemias y sepsis con cultivos bacterianos positivos, la celulitis con cultivos positivos o sin estos, neumonías y bronconeumonías por la presencia de infiltrados pulmonares y aislamiento de gérmenes en sangre. El criterio de bacteriemia oculta es dado por un hemocultivo positivo a un microorganismo patógeno en sangre, sin origen del foco infeccioso. La sepsis se define como la presencia de una respuesta clínica, según los criterios de Bone.

Las infecciones bacterianas pueden ser sospechadas o probadas con cultivos positivos, tinción de tejidos o pruebas de reacción en cadena de polimerasa (RCP) causados por patógenos específicos o sospechadas por síndromes clínicos con una alta probabilidad de infecciones por los datos de la historia clínica, específicamente el examen físico, imagenológicos o exámenes de laboratorio clínico.

Epidemiología

A pesar de que los agentes virales explican el 40 al 60 % de las enfermedades febriles en los niños, se

estima que del 3 al 7 % de ellos pueden tener bacteriemia; está bien establecido que la mayoría de estos episodios son limitados por sí mismos, por lo cual los niños estarán bien y no requerirán tratamiento, aunque entre el 5 y el 17 % podrán desarrollar una importante infección bacteriana. De esta forma, una larga proporción de serias infecciones focales o sistémicas en niños como neumonía, meningitis, sepsis y otras son precedidas por una bacteriemia oculta. A pesar que el porcentaje de niños con fiebre y bacteriemia oculta que desarrollan mayores complicaciones es pequeño, en números absolutos es de considerar. Desafortunadamente, es imposible predecir, al evaluar a un niño febril, cuál desarrollará BO y cuál una IBS. El objetivo principal de la evaluación del niño febril es el diagnóstico precoz de las IBS. En los países en vías de desarrollo aproximadamente el 50 % de ellos tienen menos de 5 años de edad, en la era posvacuna contra el *Hemophilus influenzae* tipo B y el *Streptococo pneumoniae*. Estas vacunas, que evidentemente han motivado variaciones epidemiológicas, han impactado necesariamente en las guías de diagnóstico y cuidado del niño febril, así como en la frecuencia de las infecciones bacterianas severas, con una disminución marcada de las infecciones por estas dos bacterias. Aún en los países más desarrollados estas vacunas no están al alcance de todos los niños, aunque estos han sido los más favorecidos con su aplicación; de esta forma en Estados Unidos se reporta que alrededor de 40 000 niños se presentan en los centros de emergencia cada día con una enfermedad infecciosa aguda que puede comprometer su vida, donde se anuncian 700 000 casos anuales de sepsis y 1,5 millones en el primer mundo. Muchos factores influyen en este comportamiento de las infecciones entre los cuales se encuentran: diagnóstico tardío, el desconocimiento de aspectos fisiopatológicos, el incremento de los pacientes inmunocomprometidos, los procedimientos invasivos, la resistencia a los antibióticos, el incremento de las infecciones en general y el envejecimiento de la población, entre otros. A pesar de las importantes investigaciones realizadas en el siglo pasado con el objetivo de mejorar el desenlace final de las infecciones bacterianas severas y evitar su grave consecuencia como el *shock* séptico con su desenlace fatal, el diagnóstico precoz de las IBS continúa siendo la piedra angular en la evaluación del niño febril. Se han elaborado diferentes escalas, tests o parámetros para la identificación de las infecciones bacterianas severas en niños febriles y, en general, los especialistas están de acuerdo con que cualquiera de ellas puede tener un margen de error; así como la ventaja de poder usar más de una en la identificación del riesgo de IBS; resulta muy importante para el médico que evalúa al niño febril, sobre todo al más pequeño, contar con categorías de riesgo o diagnósticas que le permitan identificar la mayor o menor

probabilidad que tienen de desarrollar una IBS, lograr su diagnóstico precoz, evitar la hospitalización y la antibioticoterapia innecesaria, aspectos que constituyen un reto para el profesional que los atiende.

Consideraciones sobre evolución y cuidado del niño febril

Interrogatorio y examen físico. Estos aspectos son muy importantes en la evaluación del niño febril, se considera que la primera consulta es la piedra angular en el cuidado de estos niños, pues con un buen interrogatorio y examen físico se puede llegar hasta el 80 % del diagnóstico positivo de las afecciones causales, que llegaría hasta el 95 % con los complementarios; por tanto, el diagnóstico temprano de las IBS depende de la calidad con que apliquemos el método clínico, pues permite agilizar las conductas individuales en cada paciente, la sistematización en su cuidado, que resulta de gran utilidad, y la observación antes de la confección de la historia clínica junto con los datos del examen físico, que constituyen una parte principal del proceso diagnóstico porque plantean la detección del 90 % o más de las enfermedades serias en el niño.

El interrogatorio permite identificar la técnica utilizada para la toma de la temperatura, el grado de la temperatura alcanzado, la duración de la fiebre, el uso de antipiréticos y su respuesta, los síntomas acompañantes, la exposición a contactos con otros enfermos, el estado de la inmunización, la presencia de los signos de alarma (Cuadro 111.1), que hacen sospechar una enfermedad grave y la identificación de factores de riesgo (Cuadro 111.2), que pueden influir negativamente en la evolución del paciente o decidir un ingreso hospitalario.

Cuadro 111.1. Signos de alarmas

- Coloración de la piel: Cianosis, palidez, coloración terrosa, livedo reticularis, extremidades frías y pálidas.
- Apetito: Indiferencia, rechazo al pecho, pobre succión o no se alimenta.
- Nivel de conciencia: Pobre reconocimiento de sus familiares, mala conexión con el entorno, indiferencia a la exploración médica. Dificultad para despertarse, duerme más, somnolencia y letargia.
- Nivel de actividad: Movimientos espontáneos disminuidos o no presentes y movimientos involuntarios.
- Afectividad: Irritabilidad y consolable o no consolable.
- Tono muscular: Disminuido, flácido, débil e hipotónico.
- Estado de la respiración: Dificultad para respirar (taquipnea, tiraje, quejido).

Cuadro 111.2. Factores de riesgo

Biológicos

- Antecedentes de bajo peso al nacer: Para los menores de 1 año.
- Antecedentes de prematuridad: Para los menores de 1 año.
- Desnutrido: Peso/talla o peso/edad por debajo del 3er. percentil para las curvas establecidas, en relación con el sexo.
- Antecedentes de enfermedades crónicas: Cualquier enfermedad crónica de la infancia, diagnosticada o aguda, reciente, con antibioticoterapia e ingreso hospitalario.
- Suspensión de la lactancia antes de los 4 meses: Para los menores de 1 año.

Ambientales

- Deficiente abasto de agua o de mala calidad: Cuando el abasto de agua en pequeñas comunidades es inferior a 120 L/hab/día o en comunidades rurales cuando es inferior a 75 L/hab/día. La calidad se considera mala cuando el agua de consumo no es clorada o sin hervir, con abastecimiento en el interior de la vivienda.
- Inadecuado sistema de disposición de residuales: Cuando no existe sistema de alcantarillado o no está conectado a este, o no hay sistema individual de excretas o letrina sanitaria. Los residuales sólidos se vierten sin depósito o no tienen tapa.

De comportamiento

- Hábito de fumar en la familia: Cuando fume cualquier integrante de la familia donde reside el niño.
- Mala higiene de la vivienda: Cuando hay procreación de vectores transmisores de enfermedades, animales dentro de la vivienda, deficiente control sanitario de residuales líquidos o sólidos, ausencia o pobre servicio de saneamiento básico.

Relacionados con la atención a la salud

- Accesibilidad a los servicios: Cuando la accesibilidad a los servicios de salud es difícil por la distancia al consultorio o sus vías de acceso.

Socioculturales

- Bajo nivel educacional de la madre: Cuando el nivel educacional se encuentre por debajo del 9no. grado.

Económicas

- Condiciones deficientes de la vivienda: Cuando no cumple con los requisitos internacionales de vivienda saludable, que toma en consideración: requisitos de no hacinamiento, abastecimiento de agua potable en cantidad suficiente en el interior de la vivienda, sistema higiénico de eliminación de residuales, instalaciones de baño, instalaciones de cocina, ventilación e iluminación natural y artificial suficiente, o las paredes se encuentran en mal estado o no tiene piso o es de tierra.
- Hacinamiento: Cuando la vivienda tiene sala y comedor, hay hacinamiento cuando el cociente de dividir el número de habitantes entre el número de dormitorios es mayor de tres. En el caso que la vivienda no posea sala ni comedor, se considera hacinamiento cuando el cociente de dividir el número de habitantes entre el número de dormitorios es mayor de dos.

La prevalencia de bacteriemia por neumococo cuando la temperatura es mayor de 40°C, especialmente en niños menores de 3 meses, crea la posibilidad de IBS hasta el 38 %, sin embargo, la duración de la fiebre no predice si los niños tienen una bacteriemia oculta o no y la respuesta a los antipiréticos no determina que la causa sea viral o bacteriana.

En el examen físico se puede sospechar que estamos ante una IBS, por la presencia de un rash petequial o purpúrico o una púrpura fulminante; los niños con aspecto tóxico estarán gravemente enfermos independientemente de no conocer el origen de su proceso infeccioso, de la edad y de los factores de riesgo que se identifiquen; en el examen físico se puede hallar el origen de la infección; la identificación de una infección focal viral disminuye el riesgo de bacteriemia y la necesidad de otros test diagnósticos, por ejemplo, un niño febril con una reconocida infección viral como croup, varicela, estomatitis, tiene menos posibilidad de bacteriemia que los pacientes sin origen de la infección, al igual que los pacientes con infecciones por virus de la *Influenza A* tienen menos posibilidades que aquellos sin él, por otra parte, los niños febriles con otitis media tienen igual posibilidades de desarrollar bacteriemia que aquellos febriles sin otitis. Otro aspecto importante del examen físico es la evaluación hemodinámica: frecuencia cardíaca, tensión arterial, pulso medio, llene capilar, temperatura distal y ritmo diurético, que permite definir, desde el primer contacto con el paciente, la necesidad de remisión o no y el inicio de tratamiento específico o no.

Es muy importante conocer dónde va a ser observado el paciente en las próximas 24h, ya que son críticas por la posibilidad de que aparezcan elementos de progresión de la enfermedad.

Consideraciones específicas

Aunque no existen pruebas, escalas o parámetros infalibles, la mejor opción para la identificación de las IBS está en la combinación de parámetros clínicos que tienen una alta sensibilidad, como predictores, con complementarios de laboratorios.

Varios algoritmos se han elaborado para la evaluación y seguimiento del niño febril de 0 a 36 meses de edad sin causa aparente.

En Cuba, se determinó la utilización del algoritmo de atención en niños febriles de cualquier edad basados en los criterios de Bone para la sepsis y la posterior modificación y aceptación (Cuadro 111.3). Así como la clasificación de los pacientes en alto y bajo riesgo de IBS a partir de datos clínicos y de laboratorio. Posteriormente, se comenzó a considerar nuevos criterios de riesgo en el cuidado del niño febril, lo cual fue validado a partir de 1996 (Cuadro 111.4, Fig. 111.2 y Fig 111.3).

Cuadro 111.3. Paciente febril o hipotérmico.



Anamnesis y examen físico detallado

Cuadro 111.4. Flujograma Hospital Docente "Aleida Fernández Chardiet" de Güines.

Bajo riesgo, 29 días --- 11 meses:

- Temperatura menor 39°C.
- Criterios de Rochester modificados.
 - Buena apariencia.
 - Aspecto general bueno.
 - Buena coloración. Extremidades rosadas y calientes. Adecuada perfusión.
 - Alerta, activo. Sonrisa social. Buen contacto con el medio.
 - Buen tono muscular.
 - Respiración normal.

- Buen estado de salud previa.
 - En los menores de 3 meses: peso al nacer mayor de 2 500 g. nacido a término (entre 37 y 42 semanas).
 - No hospitalización en la etapa de RN por enfermedades graves.
 - No padecer de enfermedades crónicas como: fibrosis quística, asma, cardiopatías congénitas, sickleimia y otras anemias, inmunodeficiencias y otras.
 - No haber recibido antibioticoterapia en 72h antes o no haber estado ingresado en los 7 días previos.
 - No infecciones locales en piel, huesos, articulaciones y oídos.
- Laboratorio
 - Leucograma : leucocitos 5 - 15 /109 c/L
 - 0,5 - 1,5 /109 c/L neutrófilos en bandas
 - Cituria : 10 000 leucocitos/mm³.
- Buen estado nutricional (entre el 10 y 90 percentil de P T, P E, T E, según tablas cubanas).

Bajo riesgo, 12 meses a 36 meses:

- Temperatura menor de 39°C.
- Buena apariencia (descrito en el grupo de edad anterior).
- Buen estado nutricional (descrito en el grupo de edad anterior)

Riesgo, ambos grupos de edades:

Niño con buena apariencia.

- Temperatura igual o mayor de 39°C.
- No buen estado de salud previa (basta con no estar presente uno de los elementos para describir el buen estado de salud hasta los 12 meses).
- Desnutrición (percentil de P T, P E, T E por debajo de 3 de acuerdo con las tablas cubanas).
- Leucograma >15 /109 c/L, >0,5 - 1,5 /109 c/L. Neutrófilos en bandas. Se incluirán en esta categoría los niños que presenten uno o más de los parámetros anteriores.

Alto riesgo, ambos grupos de edades:

- Letárgicos, irritables, pálidos, pobre perfusión, frialdad distal, pulso débil, llene capilar enlentecido (2 s), hipotensión, oligoanuria e hipotonía. Bastó con estar presente uno de ellos para ubicar al niño febril en este grupo.

Opciones de conducta de acuerdo con el riesgo identificado.
Opción 1: Ingreso.
Bajo riesgo
 Se ingresará durante 48h:
 - Viven lejos.
 - No se puede seguir ambulatoriamente.
 - Padres no confiables.

Otros factores de riesgo que a juicio del pediatra limitan el seguimiento en el hogar.
 Conductas:
 - Observación.
 - Urocultivos.

Riesgo
 Conductas:
 - Ingreso en salas (hemograma, eritrosedimentación y urocultivos).
 - Evaluación médica c/8h (aplicar los criterios de riesgo).
 - Leucograma 15/109 c L y/o temperatura 39°C (hemocultivo, LCR, placa de tórax y otros cultivos de acuerdo con el paciente).
 - Temperatura 39°C (hemocultivo).
 - Antibioticoterapia: Leucograma 15/109 cL y temperatura 39°C.
 (Preferentemente cefalosporinas de 3ra. generación).

Alto riesgo
 Conductas:
 - Terapia intensiva.
 - Hemocultivos, urocultivos, cultivo del LCR, otros cultivos de secreciones, placa de tórax, hemograma, eritrosedimentación, proteína C reactiva y otros complementarios.
 - Antibioticoterapia. (preferencia cefalosporinas de 3ra. generación).
 - Otras conductas de acuerdo con el paciente.

Opción 2: Seguimiento ambulatorio por el médico de la familia.
Bajo riesgo: Seguimiento en el hogar.
 - Médico de familia trabajando.
 - Padres confiables, con buena atención al niño.
 - Buenas condiciones en el hogar.

Conductas:
 - Observación.
 - Evolución médica en el hogar por el médico de la familia.
 - Interconsulta con el pediatra una vez al día.
 - Urocultivos.
 - Aplicar criterios de bajo riesgo (en cada evolución).
 - Si fiebre persistente sin causa más de 48h y no bajo riesgo, evaluación hospitalaria.

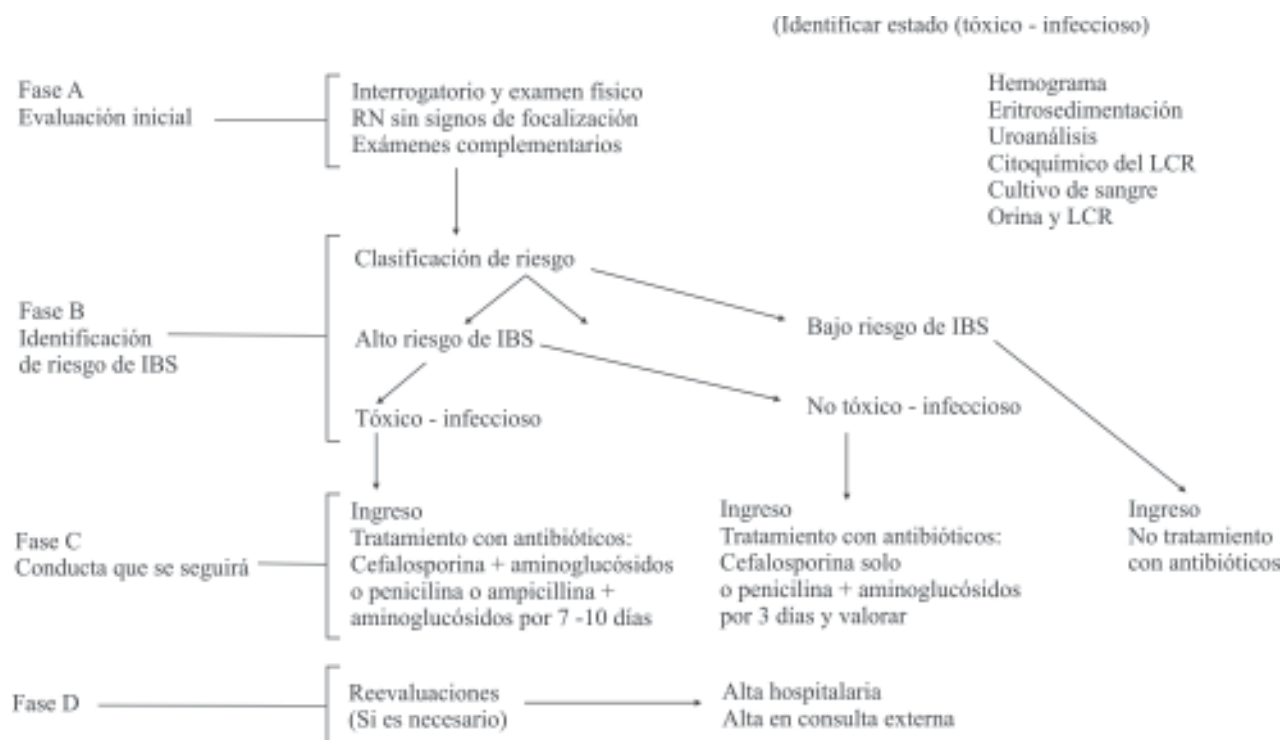


Fig.111.2 Flujograma de atención al recién nacido febril sin signos de focalización. Servicio de Neonatología, Hospital Juan Manuel Márquez, Ciudad de La Habana.

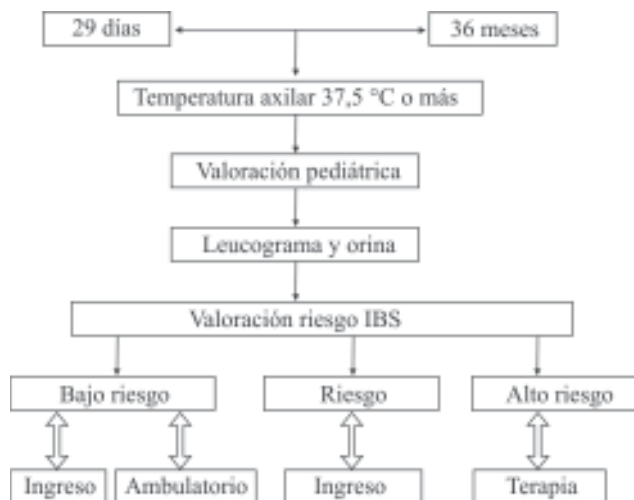


Fig.111.3 Flujograma de atención al niño febril.

INMUNIDAD E INFECCIÓN

Estadios de la infección

El proceso por medio del cual los microorganismos causan una enfermedad infecciosa incluyen los siguientes pasos:

- Encuentro.
- Colonización.
- Penetración.
- Diseminación.
- Daño.

Encuentro

El contacto inicial con los microorganismos es de importancia crucial. La flora microbiológica indígena está presente en la mayoría de la superficie corporal. La infección adquirida de este pool de organismos se conoce como "endógena", por ejemplo: infección del aparato urinario. Los organismos adquiridos como resultado de una transmisión de una fuente externa se conocen como una infección "exógena".

Las rutas de transmisión más importantes son:

- Contacto directo: Incluye contacto sexual íntimo, por ejemplo: infección de partes blandas, gonorrea, herpes genital.
- Inhalación.
- Ingestión, por ejemplo: ruta fecal-oral (gastroenteritis).
- Inoculación o trauma, por ejemplo: tétanos, malaria.
- Trasplacentaria, por ejemplo: toxoplasmosis congénita.

Colonización

El contacto inicial del germen con un nuevo organismo necesita condiciones locales adecuadas (pH, temperatura) para sobrevivir, multiplicarse y establecerse en su

nuevo habitat. Tiene que luchar contra una flora microbiológica establecida y resistir a los mecanismos de defensa locales. Algunas especies son capaces de producir enzimas mucolíticas que ayudan a su penetración. Otras tienen adhesinas específicas que facilitan la unión con receptores de las células (por ejemplo: los pili del gonococo para su unión con el epitelio de la uretra y la adherencia del virus de la influenza con los receptores de las glicoproteínas de las células mucosas del aparato respiratorio superior). La inmunoglobulina A local activa producida por la mucosa puede ser inactivada por bacterias como: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* que produce IgA proteasa. Una vez establecida en la superficie corporal, se dice que ha ocurrido la colonización en ese sitio. Sin embargo, todos los organismos que colonizan no serían capaces de invadir y dañar los tejidos del huésped.

Penetración

Para invadir los tejidos, el microorganismo necesita una brecha en las barreras de las superficies. En el caso de la piel, la bacteria no suele penetrar la barrera intacta. Requiere de una herida quirúrgica o no, un trauma, una infección crónica de la piel o una picada de insectos.

El aparato respiratorio está constantemente expuesto a los microorganismos portados por el aire, sin embargo, el TRS funciona como un sistema de protección por filtración para proteger el tejido pulmonar más delicado de la exposición a las partículas inhaladas. También el reflejo de la tos y el escalador mucociliar expelen cualquier partícula inhalada. En el aparato GI, algunos microorganismos dañan la superficie de la mucosa por medio de la liberación de citotoxinas, como sucede en la disentería. Un pequeño grupo de microorganismos causa infección en la embarazada y son capaces de atravesar la barrera placentaria e infectar al feto (toxoplasmosis, rubéola, sífilis y CMV). Si un organismo es capaz de producir una infección intracelular (TB, infecciones virales o por chlamydias), este penetra en las células y supervive en su nuevo habitat intracelular.

Diseminación

Un microorganismo invasor se puede diseminar por distintas vías: extensión directa a los tejidos vecinos, por medio de los planos hísticos; por vía venosa, y por los vasos linfáticos. La vía vascular es fundamental para la diseminación a sitios distantes. También los microorganismos pueden jugar un papel activo al destruir las células y aún por propulsión propia.

Daño

Los microorganismos dañan los tejidos por diferentes mecanismos.

- Por el efecto masa (obstrucción de órganos huecos).
- Por mediación de toxinas.
- Por alteración de las funciones del huésped.
- Por la respuesta del huésped a la infección.

Los mecanismos desarrollados por los microorganismos para evadir la acción del Sistema Inmunológico innato y adaptativo son:

- Evitar su reconocimiento. Los virus, algunas bacterias (mycobacterias, listerias, salmonellas y la brucella) y ciertos protozoos (malaria) son habitantes obligados intracelulares, que evitan la acción del sistema inmune.
- Variación antigénica. La modificación de los antígenos por medio de mutaciones es elaborada por algunos virus (influenza) para hacer difícil su reconocimiento por el sistema inmune (SI). Por otra parte, el reordenamiento del ácido nucleico de algunos virus (influenza), puede llegar a producir un cambio antigénico, que se conoce como el responsable de crear nuevos virus, que producen las pandemias en la influenza. Otros organismos pueden producir continuos cambios en su cubierta antigénica, dificultando la acción del SI, por ejemplo: los trypanosomas y las borrelias.
- Disfraz. Algunos microbios usan antígenos comunes o cruzados con los antígenos propios del huésped, tratando de que sean idénticos (semejanza molecular), por ejemplo: el ácido hialurónico de la cápsula de algunas especies de estreptococos es similar a la del tejido conjuntivo del huésped. Se trata de una excelente estrategia que puede llevar al desarrollo de las enfermedades autoinmunes. Otras veces, las células específicas como las células T y las células B pueden ser distraídas a través de la activación policlonal u oligoclonal por los productos bacterianos. Como ejemplos tenemos una enterotoxina del estafilococo activa un gran número de células T (superantígenos) independiente de su especificidad. Igualmente el virus del Epstein-Barr activa las células B resultando en una baja afinidad de la IgM.
- Inactivación de los mecanismos efectores inmunes. Este abordaje significa la creación de por lo menos una inmunodeficiencia o inmunosupresión parcial en el hospedero, con vista a permitir la supervivencia del germen invasor.
- Fagocitosis. Es un mecanismo crítico utilizado para atacar a las bacterias extracelulares. Los gérmenes utilizan diferentes estrategias para inhibir varios de los estadios de la fagocitosis. Las cepas virulentas

de los neumococos, *Hemofilus influenzae* y *E.coli*, son encapsulados por lo que se hacen difícil a la fagocitosis. Una vez englobados, los microbios son normalmente atacados en los fagosoma por medio de los mecanismos oxigenodependientes o independientes. Algunos gérmenes desarrollan enzimas que inhiben el estallido del oxígeno, un evento esencial en la destrucción de las bacterias. Ciertas cepas de estafilococos tienen una cubierta proteica (proteína A) capaz de inactivar la IgG y la IgA al unirse a su fragmento Fc lo que evita de esta forma que actúen como opsoninas.

- Inhibición de citoquinas. Algunos virus son capaces de inhibir la producción del interferón gamma, por las células infectadas. Esto se presenta cuando el virus de la hepatitis B infecta los hepatocitos.
- Anticuerpos. Algunos organismos (treponemas) inducen anticuerpos de baja afinidad, mientras otros microorganismos (estreptococos, neumococos y las clamidias) inactivan los anticuerpos por medio de la liberación de grandes cantidades de antígenos solubles. Otra estrategia es la producción de proteasas por los gérmenes que destruyen los anticuerpos. Las bacterias asociadas con infecciones de las mucosas como los gonococos y las seudomonas producen enzimas (proteasas) que pueden destruir la IgA, el anticuerpo asociado con la protección de las mucosas. Las seudomonas también producen una elastasa que inactiva el C3 y el C5 inhibiendo la opsonización y la quimiotaxis.
- Sistema del complemento. Algunos organismos bloquean la activación del complemento y sus efectos líticos. El VIH incorpora en las membranas externas, las proteínas reguladoras del complemento del hospedero para frustrar la activación del complemento.
- Células T. El VIH tiene como célula diana a los linfocitos CD4+, infectándola primero y destruyéndola después para desamparar al SI y crear una inmunodeficiencia adquirida. Algunos virus disminuyen la expresión del CHM clase-1 en las células infectadas, haciéndolas difíciles a la acción de las células CD8+ (reconocer y destruir).
- Procesamiento de antígenos. El virus del sarampión, además de infectar a las células T, inhibe el procesamiento de antígenos requeridos para generar una respuesta inmune contra el virus.
- Mecanismos de regulación. Algunos microbios (typhi) como microorganismos producen endotoxinas que predisponen al SI a generar una respuesta del tipo Th-2, con una respuesta humoral primaria inmune contra el germen patógeno. Sin embargo, la erradicación del organismo requiere una respuesta del tipo Th-1 celular.

En resumen: muchos microbios han desarrollado vías para evadir los mecanismos de defensa inmune y desarrollar infecciones. La estrategia de los microbios para escapar de la supervigilancia es esencialmente de dos tipos. Pueden evitar el reconocimiento haciendo una vida intracelular, también por imitación molecular (cuando los antígenos críticos del agente infeccioso son antigénicamente indistinguibles de los antígenos del huésped) y también por medio de la variación antigénica. Ellos además, pueden modular el brazo efector de la respuesta inmune por interferencia a la activación del complemento, inhibiendo la fagocitosis, neutralizando la respuesta a los anticuerpos y modulando la respuesta inmune tipo Th-1 y Th-2.

Los microbios pueden invadir el huésped a través de las mucosas, piel, heridas y mordeduras. Dicha invasión es usualmente controlada por los mecanismos innatos de defensa que actúan rápidamente. Si el germen sobrevive a pesar de estos mecanismos de defensa, el sistema adaptativo, responde más específicamente, pero más lento en un esfuerzo por eliminar el microorganismo patógeno. Finalmente, se establece la memoria inmunológica que permite, frente a una infección repetida con el mismo agente, que esta sea minimizada y aún prevenida, como ocurre con el sarampión.

Los gérmenes patógenos pueden causar daño hístico y enfermedad, directamente por medio de toxinas como sucede con algunas bacterias o protozoos que producen exotoxina y endotoxinas. Además muchos virus tienen acción lítica con daño hístico.

El SI, por sí mismo, en ciertas enfermedades infecciosas, puede ser más destructivo que las propias bacterias, sobre todo en las infecciones persistentes. Los mecanismos inmunes que dañan a las células del hospedero son: la anafilaxis, los inmunocomplejos, la necrosis y la apoptosis.

RESPUESTA INMUNE A LOS DIFERENTES ORGANISMOS

Bacterias

Mecanismo inmune contra los organismos extracelulares

El sistema innato responde rápidamente por medio de los receptores like-toll (RLTs) conocidos como receptores de los patrones de reconocimiento; hasta el momento se conocen 10 tipos, que interactúan con las moléculas presentes en los microorganismos

(Fig.111.4) con cierta especificidad. Por ejemplo: el RLT-2 reconoce un peptidoglicán en las bacterias grampositivas, mientras que el RLT-4 reconoce los lipopolisacáridos (LPS) de los gérmenes gramnegativos. De esta forma, los RLTs pueden inducir la producción de citoquinas como IL-12 y IL-18 en las células presentadoras de antígenos actuando como citoquinas "instruccionales" que manejan las células T nativas diferenciándolas en células T helper activas.

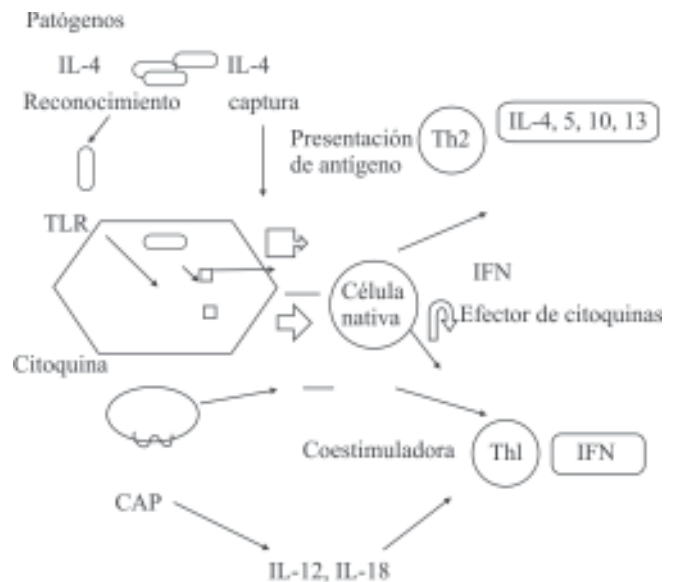


Fig.111.4. Regulación del desarrollo de las células Th por el RLTs en la CPAs.

La unión de los RLT con los epitopes de los microorganismos activa señales intracelulares que aumentan la transcripción de moléculas proinflamatorias como FNT α y el IL-1 β y las citoquinas antiinflamatorias como el IL-10.

Las citoquinas proinflamatorias aumentan la regulación de las moléculas de adhesión en los neutrófilos y células endoteliales. Aunque los neutrófilos activados matan los microorganismos, también lesionan los endotelios al aumentar la permeabilidad de líquidos ricos en proteínas (edema) en los pulmones y otros tejidos. Además, las células endoteliales activadas liberan ácido nítrico que es un potente vasodilatador que actúa como un mediador clave en el *shock* séptico.

De esta forma, el sistema innato tiene considerable especificidad y es capaz de discriminar entre patógenos o propios. Por otra parte, la activación de la inmunidad innata puede ser un requisito para que se dispare la inmunidad adquirida.

Los microorganismos estimulan la respuesta inmune específica humoral y celular; esta respuesta es amplificada por la inmunidad innata.

Los linfocitos B liberan inmunoglobulinas que se unen a los microorganismos y facilitan su transporte por las células presentadoras de antígeno hacia las NK y neutrófilos que pueden matar el microorganismo.

Los subgrupos de las células T se modifican en las infecciones bacterianas. Las células T helper (CD4+) pueden ser caracterizadas como tipo-1 helper (Th-1) o tipo-2 helper (Th-2). Las Th-1 generan citoquinas proinflamatorias (FNT α e IL-1b) y las Th-2 generan citoquinas antiinflamatorias (IL-4 y IL-10), en dependencia del organismo infectante y su carga bacteriana.

Las bacterias que evitan su destrucción por medio de la vía clásica y alterna del complemento, pueden ser opsonizados por los reactivos de la fase aguda o por anticuerpos específicos y englobados por fagocitosis expresando los receptores de la región Fc de estos anticuerpos. Los polimorfonucleares y los macrófagos expresan receptores para la IgG y la IgA. Las citoquinas inflamatorias, como por ejemplo el interferón gamma, estimulan la regulación de estos receptores aumentando dramáticamente su número.

Por medio del reconocimiento de los patógenos o sus productos, los receptores like toll (RLT), se induce la producción de citoquinas, tales como IL-12,18 en las células presentadoras de antígenos (CPA). Estas citoquinas funcionan como instructivas, ya que inducen la transformación de las células nativas en células helper 1. Los patógenos son también capturados por múltiples vías incluyendo la fagocitosis, la endocitosis o por la propia vía de los receptores like toll. Los patógenos capturados son procesados y presentados a las células T como el complejo de histocompatibilidad mayor unido al antígeno. Para la expansión de los clones de las células antígeno específico se requiere la coestimulación en la superficie celular de las CPA. El inicio de la regulación es también desencadenada por las señales del receptor RLT. La célula presentadora de antígeno estimulada por el RLT puede inducir el desarrollo de Th-1. No está muy claro si lo antes expuesto induce el desarrollo del Th-2

Mecanismos inmunes contra los organismos intracelulares

Algunas bacterias son parásitos intracelulares que invaden las células y viven en ellas, como el bacilo tuberculoso, la *Listeria monocytógena*, la *Salmonella typhi* y algunas especies de brucelas. Las bacterias intracelulares evitan la supervigilancia del SI, sobreviviendo en las células del huésped como son los monocitos y los macrófagos. El SI reacciona y desarrolla una respuesta inmune mediada por células. Las células que se relacionan con la inmunidad celular incluyen,

los linfocitos CD4+ (Th-1 y Th-2) subgrupos, CD8+, monocitos/macrófagos y los NK. El Th-1 libera interferón γ , que aumenta la acción de los macrófagos/monocitos en la destrucción de las bacterias intracelulares, así como su capacidad como célula presentadora de antígenos (Fig.111.5). La inmunidad celular juega un importante papel en la protección de las infecciones producidas por los virus, hongos y bacterias intracelulares.

Los macrófagos que contienen bacterias intracelulares presentan sus péptidos en su molécula de complejo de histocompatibilidad clase II a las células T específicas que producen interferón γ . Este mecanismo activa al macrófago y tiene como resultado un aumento de la muerte intracelular.

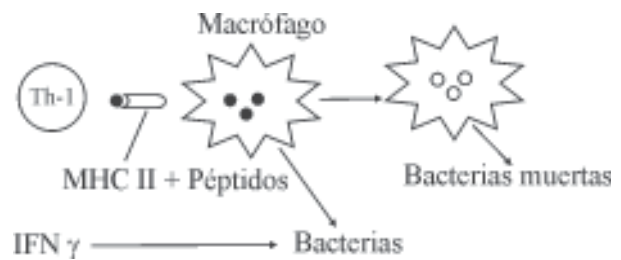


Fig. 111.5. Mecanismo de defensa contra las bacterias intracelulares.

Virus

Al igual que sucede con las bacterias, los virus tienen sus receptores like-toll presentes en los neutrófilos, macrófagos y células dendríticas, como el VSR es mediado por el RLT-4. De esta forma, la activación de los RLT está relacionado con la protección del hospedero de los virus.

La inmunidad natural contra los virus está asociada con los interferones, llamados así por su interferencia en la replicación viral, aunque el interferón γ lo realiza por medio de mecanismos inmunes. Los anticuerpos pueden también proteger contra las enfermedades virales. Los virus necesitan unirse a las células huésped antes de que puedan replicarse y causar infección. Los anticuerpos circulantes, evitan la unión del virus a las células y representan un mecanismo de defensa importante contra las infecciones virales. Estos anticuerpos protectores pueden ser del tipo IgG y IgA.

Los virus replican en las células donde no están expuestos a la acción de los anticuerpos circulantes. Sin embargo, las células infectadas por virus expresan péptidos virales en las MHC clase-I en su superficie, haciéndolos diana de la acción citotóxica de los CD8+.

Las células infectadas por virus también se hacen susceptibles a ser atacadas directamente por los linfocitos NK. De esta forma, la replicación viral es prevenida y su infección es eliminada (Fig. 111.6).

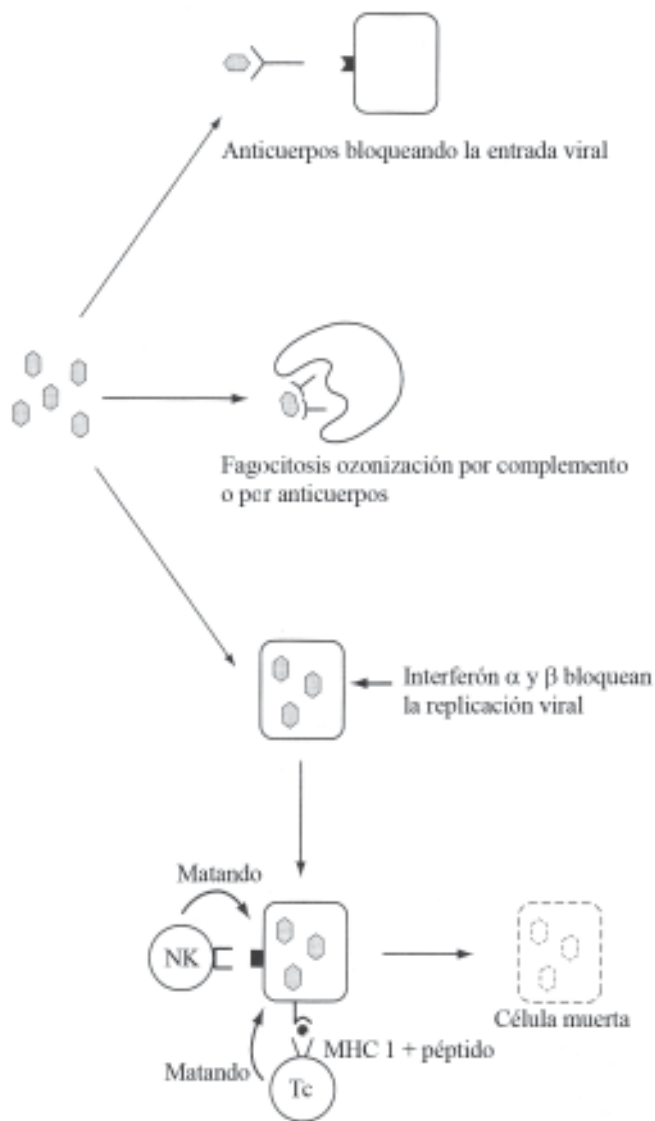


Fig. 111.6. Algunos mecanismos contra los virus.

Los anticuerpos atacan los virus y previenen su entrada en las células y los ozonizan para la fagocitosis. Los interferones α y β bloquean la replicación viral en las células infectadas. Las células NK matan las células infectadas con virus si tienen poca o ninguna expresión de MHC clase I. Las células citotóxicas matan las células infectadas por virus expresando los péptidos virales en el complejo de histocompatibilidad clase I (MHC).

Hongos

La mayoría de los mecanismos de defensa son inducidos después de la infección y por lo tanto, su activación requiere de la presencia de los RLTs.

Los mecanismos de defensa antimicóticos son mediados por células, receptores celulares y factores humorales. Los fagocitos profesionales (neutrófilos, macrófagos, monocitos y células dendríticas) juegan un papel importante, también intervienen los NK, las células epiteliales y las endoteliales. Su contribución depende del sitio de la infección.

La respuesta innata tiene dos propósitos. Un efecto antimicótico directo por medio de la fagocitosis, que facilita una respuesta rápida contra los hongos intracelulares o a través de la secreción de compuestos microbicidas contra los segmentos de hongos no digeribles y una respuesta de la inmunidad adquirida por medio de la producción de mediadores proinflamatorios incluyendo citoquinas y quemoquinas, la inducción de coestimulación por intermedio de las células fagocíticas y la captación y presentación de los antígenos.

Las infecciones por los hongos (micosis) son frecuentes, pero sus formas invasivas son más problemáticas en los pacientes inmunodeprimidos. La respuesta inmune contra los hongos es poco conocida. Los neutrófilos y otras células fagocíticas son importantes en la remoción de la infección causada por algunos hongos, mientras que los anticuerpos pueden jugar algún papel en su erradicación, pero la inmunidad celular es la más importante en la protección, sobre todo en las infecciones profundas. Se ha sugerido que los pacientes con SIDA con conteos de CD4+ bajos están comúnmente asociados con infecciones por hongos.

Protozoos

Las infecciones por los protozoos como la malaria, tripanosomiasis, toxoplasmosis y la amebiasis, son problemas de salud mayores en los países tropicales y en particular, en los países subdesarrollados.

La inmunización es muy difícil en los protozoos y su protección se piensa que requiere de la inmunidad celular y la humoral, aunque esta última y, en particular, la IgG (respuesta) puede ser la más importante.

En la malaria, los anticuerpos parecen proteger contra la infección, pues previenen al merozoito (estadio sanguíneo) su entrada a los glóbulos rojos. Además, la inmunidad de una cepa o especie de malaria puede no ser protectora para la otra.

Otros mecanismos innatos o no adaptativos ayudan a protegerlos contra ciertas infecciones por la malaria. Por ejemplo, los individuos que les falta el grupo sanguíneo Duffy (antígeno Fy a-b) son inmunes a la infección

por el *Plasmodium vivax* y la estructura de la hemoglobina asociada a la anemia a células falciformes, parece que inhiben el crecimiento intracelular del *P. falciparum*.

El toxoplasma adquiere protección del SI, al cubrirse con laminin, una matriz proteica extracelular que previene la fagocitosis y el daño oxidativo. La inmunidad celular parece ser más efectiva en combatir la infección por el toxoplasma, pues los pacientes con SIDA y conteos bajos de CD4+, tienen un mayor riesgo de adquirir la infección.

La leishmaniosis tiene una predilección por infectar los macrófagos y requieren de una respuesta celular para su erradicación. Para la protección de este organismo parece ser necesaria una respuesta del tipo Th-1, pues el interferón γ parece ser la citoquina más importante para destruir el parásito.

Parásitos

La respuesta inmune a los helmintos no es muy efectiva y es, además, difícil de ejecutar por el tamaño y complejidad del parásito. Aunque los polimorfonucleares, los macrófagos y los NK pueden estar relacionados con este mecanismo defensivo, parece ser que principalmente estos mecanismos son mediados por los eosinófilos y los mastocitos. Los helmintos son demasiado grandes para la fagocitosis, ellos necesitan ser cubiertos con IgE, IgA y IgG. Después de estos eventos, los macrófagos, los eosinófilos y los mastocitos se unen a la pared de los helmintos por medio de sus receptores y liberan el contenido celular tóxico (Fig. 111.7).

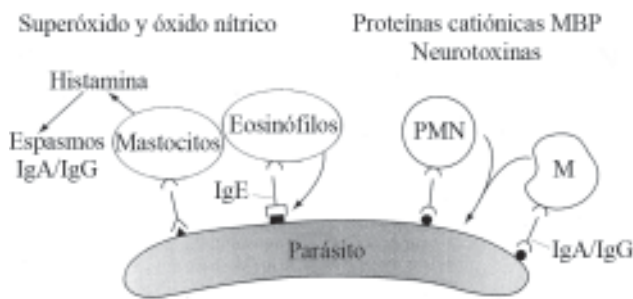


Fig. 111. 7. Mecanismos de defensa contra los helmintos.

Los eosinófilos y los mastocitos degranulan en presencia de la IgE (complejo antigénico). Los mastocitos al degranularse liberan histamina, serotonina y leucotrienos. Estas aminas vasoactivas son neurotransmisores y causan cambios neurovasculares y neuromusculares, produciendo espasmos intestinales, diarreas y expulsión del parásito. El eosinófilo también tiene receptores IgA que permiten la liberación de su contenido, cuando estos

receptores son entrecruzados. Una vez degranulados, los eosinófilos liberan poderosos antagonistas químicos y proteínas que incluyen: proteínas catiónicas, neurotoxinas y peróxido de hidrógeno, que contribuyen a mantener un ambiente hostil a los parásitos.

La infección por los helmintos, dirige la respuesta inmune hacia la vía Th-2 con la producción de IgE, IgA y las citoquinas IL-2, IL-3, IL-5. Estas citoquinas al igual que el eotaxín son quimiotácticos para los eosinófilos y los mastocitos.

Los helmintos son muy grandes para ser fagocitados. La degranulación de los mastocitos y basófilos mediada por IgE ocasiona la liberación de histaminas que causan espasmos del intestino donde estos helmintos están localizados. Los eosinófilos atacan los helmintos por la vía del IgG/IgA y liberan proteínas catiónicas, proteína básica mayor y neurotoxinas, por los polimorfonucleares, y los macrófagos atacan utilizando la vía de la IgE y liberan superóxidos, óxido nítrico y enzimas que matan los helmintos.

Gérmenes patógenos e hipersensibilidad

- Tipo 1. Quiste hidatídico por *Echinococcus*, cuando el estallido del quiste produce una enfermedad anafiláctica
- Tipo 2. Reacción cruzada de anticuerpos compartiendo antígenos (el estreptococo y los tejidos cardíacos en la fiebre reumática).
- Tipo 3. Depósitos de inmunocomplejos en el riñón, pulmón, vasos sanguíneos o articulaciones causando glomerulonefritis, bronquiectasias, vasculitis o artritis reactivas.
- Tipo 4. Formación de granulomas. La tuberculosis y la lepra.

Evaluación de los niños que presentan infecciones a repetición

Los niños con infecciones recurrentes están entre los pacientes que requieren atención al nivel del médico de familia (atención primaria). Muchos niños con infecciones recurrentes no tienen una enfermedad identificable. Una causa mayor de infección recurrente es la exposición de los niños pequeños a agentes infecciosos en las instituciones infantiles.

La administración excesiva de los antibióticos puede enmascarar la presentación clásica de muchas de las enfermedades por inmunodeficiencia primaria. Los médicos de la atención primaria necesitan tener habilidades y conocimientos que les permitan identificar precozmente la presencia de una enfermedad de base que explique la presencia de infecciones a repetición, diagnosticarla precozmente e indicar un tratamiento efectivo, antes que se produzca un daño irreversible.

La evaluación de la función inmune debe ser iniciada en los niños con infecciones iniciales específicas de una afección inmune o por la presencia de infecciones crónicas poco usuales. También se debe sospechar frente a infecciones recurrentes que presenten las siguientes características:

- 2 o más infecciones bacterianas sistémicas (osteomielitis, sepsis y meningitis.)
- 3 o más infecciones respiratorias serias o infecciones bacterianas bien documentadas (celulitis, otitis media supurada) en un período de un año.
- Infecciones en localizaciones no usuales como hígado, cerebro.
- Infecciones por microorganismos no habituales: *Aspergillus* spp., *Serratia marcescens*, *Nocardia* spp. o *P. cepacia*.
- Infecciones con gérmenes usuales, pero con severidad muy alta.

Es importante que las pruebas de screening seleccionadas para la evaluación de estas infecciones recurrentes sean ampliamente informativas y realizables.

Algunos datos clínicos ayudan. Los pacientes con defectos en la fagocitosis, en la producción de anticuerpos o el complemento, suelen tener infecciones repetidas por gérmenes encapsulados. Los pacientes con enfermedades virales repetidas no deben tener estas alteraciones.

Los niños con defectos en los componentes anteriores del sistema inmune pueden crecer y desarrollarse normalmente a pesar de las infecciones recurrentes, a no ser que desarrollen bronquiectasias por infecciones respiratorias bajas repetidas o infecciones persistentes del SNC por enterovirus.

Los pacientes con deficiencias de la función inmune de las células T usualmente desarrollan infecciones oportunistas precozmente que alteran su crecimiento y desarrollo.

La evaluación inicial incluye una historia clínica, un correcto examen físico y una historia familiar detallada.

Muchas deficiencias pueden ser excluidas con un uso adecuado de la prueba de screening.

Un conteo de leucocitos, su diferencial y la eritro están entre los primeros que se deben realizar.

- Si la eritro es normal, la infección bacteriana crónica o las infecciones por hongos pueden casi descartarse.
- Si un lactante tiene un conteo de leucocitos aumentado, sin otros signos de infección, debe sospecharse un defecto de la adhesión.
- Conteo absoluto normal de linfocitos: hace difícil el diagnóstico de defectos en la función de las células T. Debe tenerse presente que a la edad de 9 meses (edad de inicio de las manifestaciones de los defectos de la función de las células T) el límite inferior normal del conteo de linfocitos es de 4 500 linfocitos por mm³.

- Un conteo absoluto normal de neutrófilos excluye la neutropenia congénita o adquirida y los defectos en la adhesión, en la cual los neutrófilos están elevados aún entre las infecciones.
- La presencia de cuerpos de Howell-Jolly en los hematíes ayuda a excluir la asplenia congénita.
- Si el conteo de plaquetas es normal el síndrome de Wiskott Aldrich es eliminado.

Estudio de la función de las células B.

- Determinación de las isohemoaglutininas (determinación de los anticuerpos antiA y antiB)
- Anticuerpos específicos a la difteria, tétanos y *Hemophilus influenzae* tipo-b. Si los valores están disminuidos repetir a las 2 semanas después de la reactivación para medir la capacidad de respuesta.
- Anticuerpos a los polisacáridos de los neumococos antes y después de 3 semanas de administrar la vacuna para los neumococos en niños mayores de 2 a 3 años.
- Cuantificar IgA -IgM- y IgG.
- Cuantificación de las células B usando anticuerpos monoclonales CD19-CD-20 (normalmente constituyen el 10 % de los linfocitos).
- Capacidad de transformación de las células B a plasmacelen.

Estudio de la función de las células T

- Test cutáneo con extractos potentes de la *Candida albicans*:
 - De 6 años o más; 0,1 mL de una dilución al 1:1 000. Si es negativa a las 24, 48 y 72h, repetir la prueba con una dilución al 1:100.
 - De 6 años o menos; 0,1 mL de una dilución al 1:100. El resultado es positivo si se presenta un eritema o induración >10 mm a las 48h. Una reacción positiva excluye los defectos en la función de las células T.
- Determinación de CD4+ y CD8+.
- Estudiar la función de las células T.
- Test de la fitohemoaglutininas.
- Cuantificación de linfoquinas.

INMUNODEPRIMIDOS

Un niño inmunodeprimido es aquel que en el momento de la exposición a la infección tiene una condición preexistente que disminuye uno o más de los mecanismos que tienen que ver con las defensas a las infecciones.

El compromiso puede ser producido por un defecto congénito o disfunción del sistema inmune (inmunodeficiencia primaria) o a otros factores adquiridos que aumenten la susceptibilidad a las infecciones (inmunodeficiencia secundaria: cáncer, malnutrición, enfermedades autoinmunes, tratamiento con drogas).

Aunque estas categorías nos plantean una base conceptual para su evaluación, el paciente inmunocomprometido con una infección, no se acomoda completamente entre un grupo u otro. Más de un defecto en los mecanismos de defensa puede estar afectado. En los pacientes VIH positivos, además de presentar deficiencias y disfunción de los linfocitos T, pueden presentar neutropenia producida por la administración de drogas antirretrovirales o pérdida de la integridad de la piel o mucosas causadas por el uso de catéteres intravasculares o líneas centrales.

El conocimiento de la deficiencia inmunológica primaria del niño puede ser usado para predecir el tipo de infección que pudiera ocurrir y establecer estrategias para la evaluación y el cuidado de los episodios infecciosos. Los niños con un tipo de deficiencia inmune pueden estar propensos a infecciones específicas, aunque el defecto no está limitado solamente a estos organismos. Un niño inmunocomprometido está también en riesgo de adquirir todas las infecciones que ocurren por otra parte en los niños normales.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas dependerán primariamente de la respuesta del huésped al germen invasor. El organismo causal está limitado por su tropismo histico o celular y su virulencia en expresar manifestaciones clínicas.

La respuesta clínica básica del huésped normal a la infección es fiebre y el establecimiento de reacción inflamatoria aguda. Esta se manifiesta por hiperemia, granulocitosis y el escape capilar, evidenciado como celulitis, si es la piel la lesionada, neumonitis si el pulmón, y meningitis si es el SNC. Estas manifestaciones clínicas propias de la infección no están bien desarrolladas en los pacientes inmunocomprometidos: la tumefacción y el eritema de la celulitis pueden no ser evidentes y los pacientes neutropénicos pueden presentar otitis media aguda sin eritema y congestión de la membrana timpánica.

Los niños con disfunciones de la fagocitosis están propensos a infecciones por bacterias y frecuentemente por *Candida* sp. y los hongos filamentosos, aunque el espectro de los gérmenes patógenos varían con las diferentes alteraciones de la fagocitosis. Los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC) tienen infecciones causadas por 5 patógenos: *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Nocardia* sp. y *Aspergillus* sp. En contraste, la infección por mycobacterias no-tuberculosas, en los pacientes VIH negativos, puede indicar una alteración en la activación de los macrófagos.

La evaluación diagnóstica puede complicarse cuando el defecto inmunológico es de la inmunidad humoral, como sucede en la agammaglobulinemia donde las pruebas

serológicas son de muy poco valor diagnóstico. Cuando se afecta la inmunidad celular las pruebas antigénicas que se realizan en la piel, no son reactivos.

Varios axiomas relacionados con el cuadro clínico deben tenerse presente:

- Cualquier organismo es un patógeno potencial.
- El microbiólogo no puede diferenciar siempre si el germen aislado es el verdadero causante de la infección.
- La fiebre es un síntoma sensible y específico aún en estos pacientes. Casi todas las infecciones importantes están asociadas con fiebre.

Los esteroides y la quimioterapia no siempre enmascaran la respuesta febril. Por todas estas razones la fiebre en los pacientes inmunocomprometidos debe ser considerada como infecciosa hasta que no se demuestre lo contrario. Como ya señalamos al lado de la fiebre, los síntomas y signos característicos de la infección pueden estar ausentes.

La significación clínica de la neutropenia se identifica con el conteo absoluto de neutrófilos (CAN) que es de 1 000 células/mm³, pero el riesgo de infecciones severas dramáticamente aumenta con valores de menos de 500 células/mm³. Pacientes con un CAN de menos de 100 células/mm³ tienen el mayor riesgo de una infección severa y sus posibilidades de supervivencia están relacionadas con el establecimiento de la recuperación mieloide. Los gérmenes más frecuentemente asociados a neutropenia inducida por la quimioterapia son: *S. aureus*, *Staphylococci coagulasa* negativos (casi siempre relacionados con el catéter), *Streptococcos*, enterobacilos aeróbicos gramnegativos, *P. aeruginosa*, *Candida* sp, *Arpergillus* sp. y otros hongos filamentosos.

Gérmenes de poca virulencia y aún los componentes normales de la flora de la piel y mucosas, pueden causar infecciones severas. Algunos organismos pueden causar síntomas y signos debido a su tropismo específico o a la producción de toxinas, tales como la neumonía por *P. carinii* o la diarrea por *Cryptosporidium* o por *Clostridium difficile* y el muget por *Candida albina*.

Un conteo de linfocitos CD4+ de < 500 (<15 %) en los niños de 1 a 5 años y de < 200 (<15 %) en los niños mayores y adolescentes indican riesgo para la infección por *P. carinii* en los pacientes VIH positivos. Estos conteos en los niños menores de 6 meses tienen poco valor (Fig. 111.8).

Las infecciones múltiples, bien concomitando y secuentemente son muy comunes en estos niños. Cuando se sospeche la infección, esta debe ser tratada con rapidez con un antibacteriano de uso intravenoso, bactericida y a las dosis máximas toleradas. Muchas veces deben usarse drogas empíricamente antes del conocimiento del diagnóstico microbiológico.

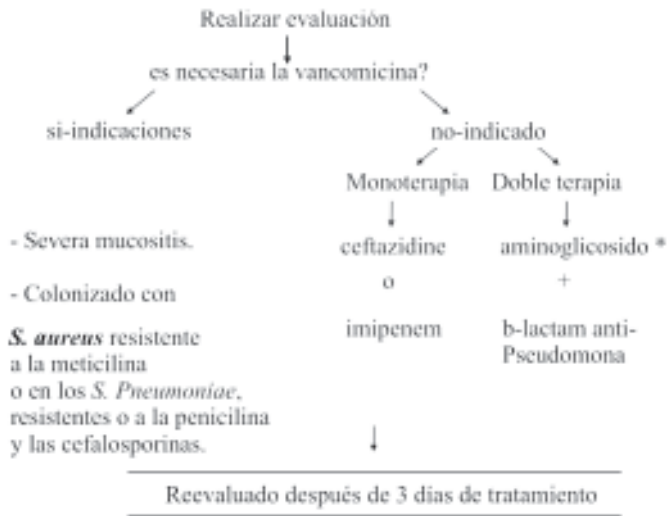


Fig. 111.8. Niños con fiebre $> 38,5^{\circ}\text{C}$ y neutropenia < 500 células/mm³

Recientes estudios sugieren que la cefepime o meropenem pueden ser efectivos, como el ceftazidime o el imipenem como monoterapia. Los aminoglicósidos deben ser evitados si el paciente está recibiendo agentes nefrotóxicos, ototóxicos, agentes bloqueadores neuromusculares, tienen disfunción electrolítica severa o se sospecha que tiene posibilidades de presentar meningitis por su pobre penetración de la barrera hematocerebral.

SEPSIS/INFECCIÓN

El aislamiento de bacterias en los hemocultivos (bacteriemia) puede ser un fenómeno transitorio no asociado con enfermedad, o puede ser la extensión seria de una infección invasiva originada en cualquier sitio.

Las infecciones localizadas como: osteomielitis, meningitis, epiglotitis, endocarditis, etc. suelen acompañarse o seguir a la bacteriemia. Esta puede ser asintomática o sintomática con pocos síntomas. También puede seguir a las instrumentaciones realizadas en los aparatos respiratorio, gastrointestinal o genitourinario.

Cuando la bacteriemia es controlada o no por los mecanismos de respuesta inmune apropiados, se presentan diferentes posibilidades (Fig. 111.9).

La sepsis es la respuesta sistémica a las infecciones producidas por bacterias, virus, hongos, protozoos y rickettsias y es una de las causas de la respuesta inflamatoria sistémica, que también puede tener una causa no infecciosa.

Definiciones relacionadas con las infecciones

Bacteriemia. La presencia de bacterias viables en la sangre. La presencia de otros organismos (hongos, virus) deben ser consideradas como fungemia y viremia.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Un síndrome clínico que representa la respuesta del organismo a una amplia variedad de estados clínicos severos. Se manifiesta por 2 o más de las siguientes condiciones:

- Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ ó $<36^{\circ}\text{C}$ ($>100,4^{\circ}\text{F}$ ó $<96,8^{\circ}\text{F}$).
- Taquicardia >160 pulsos/min en los lactantes y >150 pulsos/min en niños).
- Taquipnea >60 respiraciones/min en los lactantes y >50 en los niños o un $\text{PaCO}_2 <32$ torr.
- Un conteo de leucocitos $>12\ 000$ células/mm³ o $<4\ 000$ /mm³ o $>10\%$ de formas inmaduras.

Sepsis. Es el SRIS secundario a la infección.

Sepsis severa. En este caso la sepsis está asociada con hipotensión (presión sistólica <65 mm Hg en los lactantes y <75 mm Hg en los niños o $<5^{\text{th}}$ percentil para la edad, <90 mm Hg en los adolescentes, o una disminución >40 mm Hg de las cifras basales en ausencia de otras causas de hipotensión), hipoperfusión o disfunción orgánica. La hipoperfusión y las anomalías de la perfusión se pueden incluir, pero no están limitadas a: acidosis láctica, oliguria, hipoxemia o alteraciones agudas del estado mental.

Shock séptico. Sepsis con hipotensión a pesar de una adecuada restauración líquida, con la presencia de anomalías en la perfusión que pueden incluir, pero no limitarse, a la presencia de acidosis láctica, oliguria y alteraciones agudas del estado mental.

Nota: Los pacientes que están recibiendo agentes vasopresores o inotrópicos, pueden no estar hipotensos en el momento de la evaluación de las anomalías de la perfusión.



Fig. 111.9. Mecanismos de respuesta inmune.

Síndrome de falla multiorgánica. Presencia de alteraciones en la función de órganos, en un paciente agudamente enfermo en los que la homeostasis no puede ser obtenida sin intervención.

Fisiopatología

Un mejor conocimiento de un grupo de factores relacionados con la sepsis (respuesta inflamatoria, alteraciones de la coagulación y la inmunosupresión, entre otros) han contribuido al empleo de un plan de tratamiento más racional al surgir nuevos conceptos de gran importancia terapéutica:

- Un rápido diagnóstico (dentro de las primeras 6h) es crítico para aplicar un tratamiento precoz y específicamente dirigido que puede ser muy efectivo.
- Abordajes múltiples altamente necesarios.
- Las características de los pacientes, pues la eficacia del tratamiento variará de acuerdo con su evolución.

La sepsis con disfunción orgánica ocurre cuando la respuesta a la infección es inadecuada. Además, la sepsis frecuentemente progresa cuando el huésped no puede frenar la infección primaria debido a las características del microorganismo como serían: alta carga de microorganismos y la presencia de superantígenos u otros factores de virulencia, resistencia a la opsonización, a la fagocitosis, así como a los antibióticos.

La sepsis es el resultado de una compleja interacción entre el microorganismo responsable y las respuestas: inmunes inflamatorias y las de la coagulación.

Respuesta inmune e inflamatoria en la sepsis

La sepsis inicia una rápida respuesta inflamatoria que directa o indirectamente causa una lesión hística importante. El sistema innato responde rápidamente por medio de los receptores de reconocimiento de patrones (toll-like receptores-TLRs). Las bacterias grampositivas y gramnegativas, los virus y los hongos tienen unas moléculas únicas en la pared celular conocidas como patrones moleculares que se unen a los receptores de reconocimiento de patrones, conocidos como toll-like receptores (TLRs) presentes en la superficie de las células inmunes. Los peptidoglicanos de las bacterias grampositivas y los lipopolisacáridos de las bacterias gramnegativas se unen a los TLR-2 y TLR-4 respectivamente. Esta unión activa señales de transducción intracelulares que activan el factor nuclear citosólico κ B (NK κ B). El NK κ B activado se mueve del citoplasma hacia el núcleo, uniéndose a los sitios de inicio de la transcripción aumentando la transcripción de citoquinas como FNT α , IL-1 β y el IL-10. El FNT α

y el IL-1 β son citoquinas proinflamatorias que activan la respuesta inmune adaptativa, pero también son causa de lesión hística directa o indirecta. El IL-10 es una citoquina antiinflamatoria que inactiva los macrófagos, además de tener otros efectos antiinflamatorios. La sepsis aumenta la actividad de la sintetasa óxido nítrico inducible (iNOS) que aumenta la síntesis de óxido nítrico (AN) un potente vasodilatador. Las citoquinas activan las células endoteliales por un aumento en la regulación de los receptores de adhesión y lesionan las células endoteliales al inducir a los neutrófilos, monocitos, macrófagos y plaquetas a unirse a ellas. Estas células efectoras liberan mediadores como las proteasas, oxidantes, prostaglandinas y leucotrienos. Las funciones claves del endotelio son: permeabilidad selectiva, vasorregulación y la de brindar una superficie anticoagulante. Las proteasas, oxidantes, prostaglandinas y leucotrienos lesionan las células endoteliales produciendo aumento de la permeabilidad, marcada vasodilatación y alteraciones en el balance procoagulante y anticoagulante. Las citoquinas también activan la cascada de la coagulación.

Los microorganismos estimulan la inmunidad adaptativa humoral y celular que es amplificada por la inmunidad innata. Los linfocitos B liberan inmunoglobulinas que se unen a los gérmenes, esta unión facilita que sea transportado por las células presentadoras de antígenos hacia las NK y los neutrófilos, los cuales serán los encargados de la destrucción de los microorganismos.

Los subgrupos de las células T son modificados en la sepsis. Las células T helper activadas cambian de un fenotipo Th-1 proinflamatorio a un fenotipo Th-2 productores de citoquinas antiinflamatorias.

Alteraciones en el balance entre la procoagulación y la anticoagulación

Un hecho importante se produce en la sepsis y es la alteración en el balance entre la procoagulación y la anticoagulación con un incremento de los factores de la procoagulación y una disminución de los factores anticoagulantes.

Respuesta de los factores de la procoagulación en la sepsis. La sepsis inicia el proceso de la coagulación activando el endotelio al aumentar la expresión del factor tisular. La activación de la cascada de la coagulación y especialmente de los factores Va y VIIIa llevan a la producción de trombina- α que convierte el fibrinógeno en fibrina. La fibrina se une a las plaquetas adheriéndose a las células endoteliales formando trombos microvasculares. Estos trombos aumentan la lesión por medio de la liberación de mediadores y por obstrucción microvascular causando isquemia distal e hipoxia hística.

Normalmente, los anticoagulantes naturales (proteína C, proteína S) la antitrombina III y el inhibidor del factor tisular (TFPI) amortigua la coagulación estimulando la fibrinólisis y removiendo los microtrombos. La trombina α se une a la trombomodulina en la célula endotelial que dramáticamente aumenta la activación de la proteína C a su forma activada, formando un complejo con su cofactor proteína S.

La proteína C activada inactiva los factores Va y VIIIa y disminuye la síntesis de inhibidor de la activación del plasminógeno-1 (PAI-1). Por el contrario la sepsis aumenta la síntesis del PAI-1 y también disminuye los niveles de proteína-C, proteína-S, antitrombina III y el TFPI. Los LPS y el FNT α disminuyen la síntesis de trombomodulina y los receptores endoteliales de la proteína C (EPCR) disminuyendo la activación de la proteína-C. De esta forma se mantienen los microtrombos.

La sepsis marcadamente disrumpe la vía de la proteína C, pues disminuye la expresión de los EPCR. Los LPS y el FNT α también aumenta los niveles de PAI-1 inhibiendo la fibrinólisis. Las consecuencias clínicas de estos cambios en la coagulación causados por la sepsis es un marcado aumento de los marcadores de la coagulación intravascular diseminada y una marcada disfunción orgánica.

Inmunosupresión

Los pacientes con sepsis tienen manifestaciones importantes de inmunosupresión incluyendo la pérdida de la hipersensibilidad retardada, una marcada dificultad para eliminar las infecciones y una predisposición para adquirir infecciones nosocomiales.

Una razón de esta falla sería un cambio en la naturaleza del síndrome que se establece con el tiempo de evolución. Inicialmente, la sepsis puede ser caracterizada por un aumento de los mediadores proinflamatorios, pero cuando persiste, se produce un cambio hacia un estadio inmunosupresor antiinflamatorio. Los estudios realizados con LPS en pacientes con sepsis han demostrado que liberan marcadamente menores cantidades de citoquinas proinflamatorias como el FNT α y el IL-1 β que los pacientes controles.

Las células CD4+ están programadas para segregar citoquinas de perfiles distintos y antagónicos. Las Th-1 secretan citoquinas proinflamatorias: FNT α , INF γ , IL-2 e IL-1b. Las TH-2 secretan citoquinas antiinflamatorias: IL-4 e IL-10. Durante la evolución de la sepsis si no es controlada, se produce un cambio con predominio de la función de los Th-2. El IL-10 está

aumentado en los pacientes con sepsis y su nivel puede predecir la mortalidad.

Anergia-apoptosis

Se trata de un estado durante el cual no se produce respuesta a los antígenos. Cuando las células T están en este estadio no proliferan y no secretan citoquinas en respuesta a su antígeno específico. En pacientes con peritonitis se han estudiado las funciones de las células T y se demostró una disminución de las funciones de las células Th-1 cuando este fenómeno es acompañado del no aumento en las citoquinas producidas por las TH-2, el resultado orienta hacia el diagnóstico de anergia celular.

Defectos en la proliferación celular y secreción de citoquinas en las células T se correlaciona con la mortalidad.

Los pacientes con trauma o quemaduras extensas tienen bajos niveles de las células T circulantes y las supervivientes están en estadio anérgico.

La disfunción de la apoptosis inducida por la sepsis puede disparar anergia celular y gran número de linfocitos y células epiteliales gastrointestinales mueren por apoptosis durante la sepsis.

Un mecanismo potencial para que se desencadene una disfunción en la apoptosis de los linfocitos puede estar relacionada con la producción endógena de glucocorticoides por el estrés de la sepsis.

El tipo de muerte celular determina la función inmunológica de las células inmunes supervivientes. La apoptosis de las células induce anergia o producción de citoquinas antiinflamatorias que impiden la respuesta inmune a los gérmenes patógenos, mientras que la necrosis de las células causan estimulación inmune y aumento de la defensa antimicrobiana.

Estudios realizados en necropsias de pacientes fallecidos por sepsis detectaron una marcada muerte celular del sistema adaptativo por medio de la apoptosis, principalmente los linfocitos-B, las células T CD4+ y las células dendríticas foliculares. No se detectaron pérdidas de células T CD8+, NK y macrófagos.

La magnitud de la pérdida de linfocitos inducida por la disfunción de la apoptosis durante la sepsis se puede determinar por el conteo de linfocitos circulantes.

Las pérdidas de linfocitos CD4+, linfocitos-B y las células dendríticas disminuyen la producción de anticuerpos, la activación de los macrófagos y la presentación de antígenos por las CPA respectivamente.

Mecanismos potenciales de inmunosupresión en la sepsis

- Cambio de una respuesta inflamatoria tipo Th-1 a una respuesta antiinflamatoria tipo Th-2.
- La presencia de anergia.
- La disfunción de la apoptosis induce la pérdida de linfocitos CD4+, linfocitos-B y de células dendríticas.
- Pérdida en los macrófagos de la expresión del CHM clase-II y de las moléculas coestimuladoras.
- Efectos inmunosupresores de las células apoptóticas.
- Los neutrófilos tienen doble función, la fagocitosis y la producción de oxidantes y proteasas que pueden lesionar algunos órganos (pulmón).

Bibliografía

Fiebre

- Philip A. Mackowiak. Concepts of fever. Arch Intern Med. 1998;158:1870-1881.
- Alastair D. Hay. BMJ. Antipyretic Drugs for Children. BMJ. 2006;333:4-5 (1 July)
- Paul Ishimine M.D. Fever without source in children 0 to 36 month of age. Pediatric Clin Am. 53 (2006) 167-194.
- George O Akpede and Gregory I. Akenzua. Management of Children with Acute Fever of unknown origin. Pediatric Drugs 2001;3(3):169-194.

Niño febril

- Powell KP. Fever. En: Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics. 17 ed. Philadelphia: Saunders; 2004; Vol. 1. p. 839-41.
- Edelson PJ, Noel GJ. Fever of unknown origin. En: Edelson PJ, Noel GJ. Handbook of Pediatric Infections Diseases. London: Little, Brown and Company. 1992. p. 10-5.
- Bonadio WA. Evaluation and management of serious bacterial infections in the febrile young infant. Pediatr Infect Dis J 1990; 9(12):905-12.
- Comisión Nacional de Terapia Intensiva Pediátrica de Cuba. Sepsis. En Guías de Práctica Clínica. Terapia Intensiva Pediátrica. La Habana: Política; 2001; Vol 1. p. 89-93.
- Prince A. Fever without a source; Occult Bacteremia. En: Nelson WE. Essentials of Pediatrics. 4 ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 366-8.
- Mintegi Raso S, Gonzalez Balenciaga M, Perez Fernandez A, Pijoan Zubizarreta JI, Capape Zache S, Benito Fernandez J. Infants aged 3-24 months with fever without source in the emergency room: characteristics, management and outcome. An Pediatr (Barc) [serial on the Internet]. 2005 [cited 2005 Jun]; 62(6): [about 6 p.].
- Díaz Álvarez M, Fernández de la Paz MT, Moreno Vázquez O, Piloto SR, Arango MI, Díaz Álvarez L. Infección bacteriana severa en recién nacidos febriles sin signos de focalización. Rev Cubana Pediatr 1995; 67(2):79-87.
- Ishimine P. Fever Without source in children 0 to 36 months of age. Pediatric Clin Am 2006; 53:167-194.
- Racaniello VR. Emerging Infectious Diseases. The Journal of Clinical Investigations 2004;113(6):796-8.
- Álvarez Rodríguez A, Linares Rodríguez M, Martínez Rodríguez V. Dos procedimientos diagnósticos en la infección bacteriana severa en el niño febril. Rev Cubana Pediatr 2004; 76 (3) Acceso: 30 de enero 2005
- Colectivo de autores. Vigilancia en salud. En: Administración de programas de salud y Vigilancia en salud en Cuba. Editorial Ciencias Médicas. La Habana; 1999. p.13-132.

Inmunidad e infección

- P. M. Lydyard, A. Whelan y M.W. Fanger. Editors. Instan Notes in Immunology. London. BIOS Scientific Publishers Limited, 2,000.
- Shizuo Akira, Kiyoshi Takeda and Tsuneyasu Kaisho. Toll-like receptor:critical proteins linking innate and acquired immunity. Nature Immunology 2,675-680 (2001)
- Luigina Romani. Immunity to fungal infections.Nature Reviews. Immunology. Vol-4 January, 2004.
- James A. Russell MD.Management of Sepsis. N Engl J Med. 355;16 Oct 19,2006.

Inmunodeprimidos

- Brahm H. Segal and Steven M. Holland..Primary Phagocytic Disorders of Chidhood. Pediatric Clinic of North America. 2,000;47:1311-1338.

Sepsis/infección

- Robert A. Balk. Sepsis an Septic Shock. Crítical Care Clinics. 2,000;16:1-12
- Stephen M. Schexnayder. Pediatric Septic Shock. Pediatric in Review. 1999;20:303-308.
- James A Russell. Management of Sepsis. NEJM 355;16:Oct-2006
- Doreen F. Wesche, Joanne L. Lomas Neira, Mario Perl, Chun-Shaing Chung and Alfred Ayala. Leukocyte apoptosis and its significance in sepsis and shock. Journal of Leukocyte Biology. 2005;78:325-337.
- Richards S. Hotchkiss MD. And Irene E. Karl.PhD.Pathofysiology and Treatment of Sepsis.NEJM 348;2 January 9 2003.

. Capítulo 112 .

Bacterias

Jesús Perea Corral, Manuel Díaz Álvarez, Eric Martínez Torres

GRAMPOSITIVAS

Difteria

Es una enfermedad infecciosa aguda ocasionada por el *Corynebacterium diphtheriae* o bacilo de Klebs-Loffer, se caracteriza por la aparición de lesiones localizadas en la mucosa nasal, faringoamigdalina y laríngea, con destrucción hística y formación de seudomembranas.

CAUSA

El *Corynebacterium diphtheriae* (CD) es un bacilo grampositivo, no formador de esporas, no móvil, pleomórfico con formación de 3 tipos de colonia (mixtas, intermedias y graves). Las cepas del CD pueden ser toxigénicas o no. La toxina extracelular está formada de un dominio A activo enzimáticamente y un dominio B de unión mediado por un bacteriófago de la bacteria y que no está relacionado con el tipo de colonia.

EPIDEMIOLOGÍA

El ser humano es el único reservorio conocido del CD, con períodos de eliminación del organismo por

descargas por la nariz, garganta, ojos y piel, por un tiempo de 2 a 6 semanas después de la infección. En los pacientes que son tratados con un antimicrobiano efectivo, la contagiosidad dura menos de 4 días. Ocasionalmente, se desarrollan portadores crónicos en casos tratados con antimicrobianos. La transmisión se produce por un contacto íntimo con un paciente o un portador.

En raras ocasiones los fomites o alimentos sirven como vehículos de transmisión. La edad de mayor incidencia es de 1 a 5 años y es más frecuente en aquellas personas que viven en condiciones de hacinamiento. En brotes epidémicos, la mortalidad puede variar entre 3 y 23 %.

La difteria pertenece al grupo de enfermedades bacterianas que pueden prevenirse con vacunas. Una vacunación universal puede llegar a la erradicación de la enfermedad como prácticamente ha sucedido en Cuba. La difteria no confiere inmunidad.

El período de incubación es de 2 a 7 días, pero puede ser mayor.

PATOGENIA

La infección del aparato respiratorio superior se inicia cuando el CD entra en la superficie mucosa de la nariz, boca y ojos. La piel puede ser un punto de entrada para el CD por medio de un trauma menor. Si el germen es lisogenizado por el bacteriófago Btox+ la toxina puede ser elaborada y liberada después de un período de incubación de 2 a 5 días. El fragmento B que se adhiere a los receptores de las células del huésped conduce a la toxina al interior de la célula. El fragmento A interrumpe la síntesis proteica al prevenir la elongación de la cadena de aminoácidos, la toxina actúa localmente y produce necrosis y edema, aparecen entonces en la boca o la garganta placas de exudado e invasión de los tejidos profundos y el desarrollo de una membrana adherente blanco-grisácea compuesta de: células epiteliales, fibrina, células inflamatorias, eritrocitos y los microorganismos. Esta membrana puede ser tan extensa que cause obstrucción respiratoria y sofocación.

El CD tiene escaso poder de diseminación y no provoca bacteriemia, su exotoxina es la que se disemina a través del sistema circulatorio y linfático y realiza las localizaciones correspondientes a distancia afectando principalmente los nervios periféricos y el miocardio, donde produce las lesiones más graves. La lesión miocárdica se caracteriza por tumefacción de las mitocondrias, degeneración grasa, edema y fibrosis intersticial, y la lesión del sistema nervioso periférico, por alteración de la vaina de mielina. La parálisis del velo del paladar y de la hipofaringe son efectos locales precoces de la toxina.

Debido a que la miocardiopatía y las lesiones de desmielinización de los nervios suelen presentarse entre las 2 a 10 semanas, un mecanismo inmunológico pudiera ser el responsable.

Cuando el sitio de entrada es la piel, se produce una úlcera de bordes bien definidos que se cubre de una membrana gris y frecuentemente se complica con una coinfección con el estreptococo grupo A.

La absorción de la toxina depende del sitio inicial de la infección. La localización nasal solo produce una secreción serosanguinolenta sin enfermedad sistémica, pues la absorción es limitada en la localización nasal.

La necrosis de los túbulos renales, el parénquima hepático la trombocitopenia amegacariocítica y las hemorragias de las suprarrenales son otras localizaciones de la infección sistémica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas varían de acuerdo con la localización anatómica: difteria nasal, faríngea (angina diftérica), laríngea, crup laríngeo, y cutánea. Raramente puede tener otras localizaciones como genital y conjuntival.

Difteria nasal. Es semejante a una rinitis inespecífica unilateral o bilateral. La secreción en sus inicios es serosa, luego sanguinolenta y posteriormente mucosanguinolenta, con excoriaciones de las ventanas nasales y el labio superior. Se pueden ver las membranas en el tabique nasal.

La absorción de la toxina por la mucosa es pobre, lo que explica que no se presenten frecuentemente síntomas generales graves. En ocasiones, se puede extender a la faringe o laringe. Es mucho más frecuente en los lactantes.

Angina diftérica. Se inicia con fiebre no muy alta, taquicardia no relacionada con el grado de la temperatura, palidez, disfagia y voz gangosa. Pueden presentarse adenopatías que producen un tipo morfológico de cuello llamado cuello proconsular.

Existe una fase breve de angina roja, seguida rápidamente de una angina lacunar con punteado blanquecino en las amígdalas, que confluye en pocas horas formando la pseudomembrana típica de la enfermedad. Esta pseudomembrana tiene un color blanco nacarado, pero se torna blanco-grisácea o negruzca cuando existen fenómenos hemorrágicos. Se puede extender hacia la nariz o la laringe.

Crup diftérico. El crup diftérico suele ser consecutivo a una difteria nasal o faríngea, más raramente es la única manifestación de la enfermedad. En estos casos, los síntomas tóxicos son pobres, pues la toxina se absorbe poco de la laringe.

La sintomatología se esquematiza en tres estadios: disfónico, disneico y asfístico, que se suceden uno a otro rápidamente. En el período disfónico los síntomas típicos son la disfonía y la tos laríngea, es decir una tos ronca, perruna, apagada. El período disneico se caracteriza por presentar una disnea inspiratoria con tiraje supraclavicular, intercostal y subesternal, que se acompaña de estridor, con ritmo respiratorio lento (bradipnea) y fascie angustiosa. La fase asfística se caracteriza por

la aparición de cianosis, con piel fría y sudorosa, apareciendo posteriormente un estado de depresión con sopor, coma y muerte.

Difteria cutánea. La difteria cutánea está asociada a un período de eliminación del germen más prolongado que la difteria de localización en las mucosas, aumentando la contaminación del medio ambiente y la transmisión a la faringe y piel de los contactos estrechos.

Se trata de una infección indolente progresiva que se caracteriza por presentar dolor, eritema acompañando a una úlcera superficial con un exudado gris-pardusco. Su localización más frecuente es en las extremidades; su localización es más rara en el tronco o la cabeza.

Con frecuencia, las lesiones de la piel (heridas, laceraciones, quemaduras, mordeduras o el impétigo) pueden contaminarse secundariamente.

Otras localizaciones. En raras ocasiones se han reportado localizaciones en el oído (otitis externa), ojos (conjuntivitis purulenta y ulcerativa), y el aparato genital (vulvovaginitis purulenta y ulcerativa).

COMPLICACIONES

Miocarditis tóxica. Se presenta en el 10 al 25 % de los pacientes y es responsable del 50 al 60 % de las muertes. Las manifestaciones clínicas se manifiestan a partir de la 2da. ó 3ra. semana de la enfermedad, cuando mejora la infección faríngea. Puede presentarse más precozmente en forma aguda; en estos casos es de suma gravedad. Los hallazgos en el ECG se caracterizan por presentar un PR prolongado y alteraciones de la onda T y el segmento ST. El ecocardiograma describe una cardiopatía dilatada. También se pueden presentar arritmias. En los exámenes de laboratorio se demuestra aumento de las enzimas, que expresan afectación miocárdica; estas enzimas son las transaminasas y la lactodeshidrogenasa.

Afectación renal. La albuminuria aislada es frecuente y tiene poco valor. Más raramente puede desencadenarse una glomerulonefritis o un síndrome nefrótico con insuficiencia renal fatal.

Neuropatía tóxica. Suele presentarse en forma paralela a la infección primaria. De forma aguda o no, la parálisis del paladar blando es frecuente. Esta parálisis se puede asociar después a la parálisis de los nervios laríngeos y faciales, lo que le da a la voz una calidad nasal; aparecen dificultades para la deglución y el riesgo de muerte por broncoaspiración es marcado. Las neuropatías craneales suelen aparecer a la 5ta. semana y producen parálisis oculomotoras y ciliar que se expresan como estrabismo, visión borrosa y dificultad en la acomodación.

La polineuropatía simétrica se presenta entre los 10 días y los 3 meses de la infección primaria y causan deficiencia motora con reflejos osteotendinosos disminuidos. Los hallazgos del LCR son indistinguibles de los casos de Guillain-Barre. Posteriormente se puede presentar parálisis del diafragma. Es probable una recuperación completa.

DIAGNÓSTICO

Las muestras para el cultivo deben ser tomadas de la nariz, la garganta y cualquier lesión de la piel y las mucosas. El material debe ser obtenido debajo de la membrana o con un pedazo de esta. Deben emplearse medios de cultivo especiales. Cuando el CD es aislado, la cepa debe ser evaluada para determinar su toxicidad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La *rinitis* se puede diferenciar de las virales, por el carácter serohemorrágico de las secreciones nasales. La presencia de pseudomembrana permite diferenciarla de la sífilis congénita. Esta es propia del recién nacido y se acompaña de otras manifestaciones clínicas que facilitan el diagnóstico. La rinitis por cuerpos extraños produce una secreción crónica, hemorrágicopurulenta y fétida, excepcionalmente bilateral y está presente el antecedente en la mayoría de los casos.

La *angina diftérica* debe ser diferenciada de otras anginas que se acompañan de amígdalas blancas. Las principales serían: la angina pultácea estreptococcica, la angina ulceronecrotica de Vincet y la amigdalitis de la mononucleosis infecciosa.

La *laringitis diftérica* debe ser diferenciada de las laringitis agudas virales, las afecciones de la laringe no inflamatorias (laringoespasma), edema de la glotis, cuerpos extraños y el papiloma laríngeo.

TRATAMIENTO

Uso de la antitoxina. Debido a que el paciente que presenta una infección por el CD, puede deteriorarse agudamente, se recomienda administrar una dosis simple de antitoxina equina basada en el diagnóstico clínico aún antes del diagnóstico realizado por medio de los cultivos. Para neutralizar la toxina lo más rápido posible, se prefiere la vía intravenosa. Sin embargo, antes de su uso, se debe realizar la prueba de sensibilidad al suero de caballo a una dilución de 1:1 000 de la antitoxina en solución salina. Si es sensible, debe realizarse la desensibilización. La dosis de la antitoxina depende del sitio y el tamaño de la pseudomembrana, el grado de los efectos tóxicos y la duración de la enfermedad. La presencia de adenopatías sugiere moderada o severa absorción de la toxina.

Las dosis recomendadas son las siguientes:

Para la difteria laríngea o faríngea de 48h de evolución o menos, deben administrarse de 20 000 a 40 000 U.

Para la difteria nasofaríngea deben administrarse 40 000 a 60 000 U.

Frente a una infección por el CD de 3 días o más, deben recibir de 80 000 a 120 000 U. También deben recibir esta dosis los pacientes que presenten una tumefacción difusa del cuello. La antitoxina probablemente no sea de valor en las formas cutáneas, pero algunos expertos recomiendan usar una dosis de 20 000 a 40 000 U debido a que se han reportado secuelas.

La globulina inmune intravenosa contiene baja cantidad de anticuerpos contra la toxina, su uso no está aprobado y las dosis óptimas no están establecidas.

Tratamiento antimicrobiano. Los antimicrobianos de elección son: eritromicina por vía oral o parenteral a la dosis de 40 a 50 mg/kg/24h por 14 días; o la penicilina G parenteral (penicilina cristalina acuosa de 100 000 a 150 000 U/kg/24h dividida en 4 dosis por vía intravenosa) o la penicilina procaínica acuosa a la dosis de 25 000 a 50 000 U/kg/día con una dosis máxima de 1 200 000 U dividida en 2 dosis por vía intramuscular por 14 días.

El tratamiento antimicrobiano es requerido para erradicar el germen y prevenir la diseminación, pero no es un sustituto de la antitoxina. La eliminación del germen debe ser avalada por dos cultivos negativos consecutivos después del tratamiento.

PORTADORES

Si no están inmunizados, los portadores deben recibir la inmunización activa rápidamente y asegurar que se emplea su esquema de vacunación. Si el portador ha sido inmunizado previamente, pero no ha recibido una reactivación dentro de un año, se debe administrar una reactivación con la vacuna correspondiente de acuerdo con su edad (DTP-DT-oT). También debe recibir tratamiento antimicrobiano, específicamente eritromicina oral o penicilina G por 7 días, o una sola dosis de penicilina G benzatínica por vía i.m. a la dosis de 600 000 U para los que pesan menos de 30 kg y de 1,2 millones de U para los que pesan más de 30 kg y los adultos. Deben tener un seguimiento realizándole cultivos por lo menos dos semanas después del tratamiento. Si los cultivos continúan positivos, un ciclo adicional de eritromicina por vía oral por 10 días debe ser indicado.

MEDIDAS DE CONTROL

Inmunización. La vacunación universal del toxoide diftérico en forma de vacuna triple es la única medida de control efectiva. El tipo de vacuna depende de la edad del paciente. En los menores de 7 años se recomienda la vacunación con DTP a la dosis de 0,5 mL por vía intramuscular. La vacunación en los lactantes normales comienza a los 2 meses de edad y debe ser repetida con intervalos de 2 meses (8 semanas) para un total de 3 dosis. La reactivación se realiza a los 12 a 18 meses y a los 4 a 6 años. En los niños mayores de 7 años en los cuales la inmunización contra la tos ferina está contraindicada se utiliza la vacuna DT en lugar de la DTP. Esta vacuna DT se administra a los 11 a 12 años si por lo menos han pasado 5 años de la última dosis de DTP.

Estafilococos

Son bacterias ubicuas, aeróbicas, no formadoras de esporas, que están presentes en el aire, fomites y en el polvo o como flora normal en los humanos y los animales.

Son resistentes al calor y a la sequedad y además, pueden ser recolectados en ambientes no fisiológicos semanas o meses después de la inoculación. Son organismos grampositivos y crecen en agrupaciones aeróbicas o anaerobias facultativas.

Las cepas son clasificadas como *S. aureus* si son coagulasa positiva o con coagulasa negativa (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus* y *S. hemolyticus*). Generalmente, *S. aureus* produce un pigmento amarillo y betahemólisis en los cultivos con agar-sangre y *S. epidermidis* produce un pigmento blanco con resultados variables de hemólisis.

El *S. aureus* tiene muchos factores de virulencia que median varias enfermedades, mientras que los organismos coagulasa negativos tienden a no ser patógenos, a no ser que esté presente un agente extraño (catéter intravascular).

CAUSA

El *S. aureus*: es un miembro de la familia *Micrococcaceae* que en el examen microscópico el organismo aparece en forma de racimos de uvas grampositivos. El *S. aureus* (SA) se distingue de las otras especies por la pigmentación dorada de las colonias y los resultados positivos de la prueba de coagulasa, la fermentación del manitol y el test de la deoxyribonucleasa.

El genoma del SA consiste en un cromosoma circular de aproximadamente 2 800 pares de bases, con prófagos, plásmidos y transposones. Los genes que gobiernan la virulencia y la resistencia a los antibióticos se encuentran en el cromosoma y en los elementos extracromosómicos. Estos genes se transfieren entre las cepas, las especies y también entre otras especies bacterianas gram positivas, por medio de los elementos extracromosómicos.

El SA es la causa más común de infección piógena de la piel, también puede causar forúnculos, osteomielitis, artritis séptica, infección de las heridas, abscesos, neumonías, empiema, endocarditis, pericarditis, meningitis y enfermedades mediadas por toxinas (síndrome de la piel escarpada y el síndrome del *shock* tóxico, SST).

La infección se puede producir como resultado de la invasión de los tejidos o puede expresar la lesión producida por varias toxinas y enzimas elaboradas por estos organismos.

Las cepas de SA pueden ser identificadas por los factores de virulencia que ellos producen y clasificarse por medio de los tipos bacteriófagos (grupos I-IV y misceláneas). Cierta grupo de fagos, tienen potenciales de expresión clínica similares. Así el fago grupo-I está asociado con el SST y el fago grupo-II se asocia al síndrome de la piel escarpada (Fig. 112.1) (Cuadro 112.1).

La adhesión del SA a las células de la mucosa es mediada por el ácido teichoico en la pared celular y la exposición a las submucosas y al tejido subcutáneo aumenta la adhesión del SA al fibrinógeno, fibronectin, colágeno y otras proteínas.

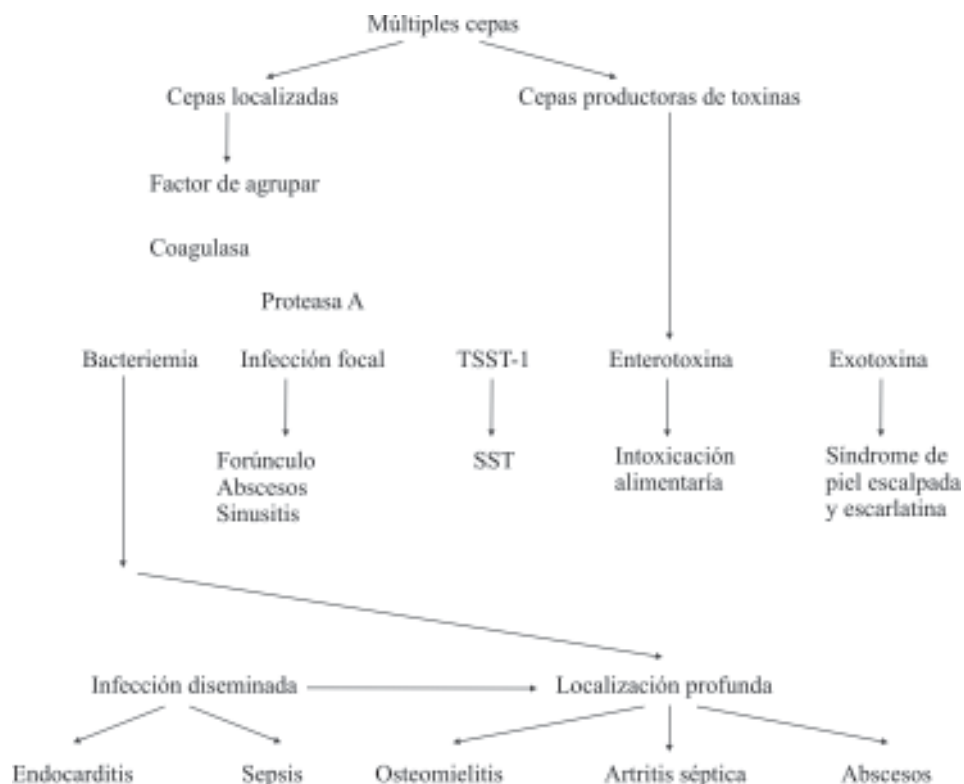


Fig. 112. 1. Relación de los factores de virulencia con las enfermedades asociadas.

Cuadro 112.1. Factores de virulencia

Componente de la pared	Localización	Acción	Fisiopatología
Peptidoglicano.	Pared celular		Agresina. Shock
Ácido teichoico	Pared celular		Adhesión al epitelio
Cápsula	Pared celular	Matriz extracelular	Protección contra fagocitosis
Proteína A	Pared celular	Unirse a la IgG	Protección contra fagocitosis
Factor de agrupamiento	Pared celular	Unirse a la fibrina	Bloquean la fagocitosis
Unirse al fibronectin	Pared celular	Adherirse al fibronectin	Adherencia a la célula
PBP2a	Pared celular	Altera la penicilina	Resistente al meticilín.
Enzimas			
Catalasa	Soluble	Cataliza el H ₂ O ₂	Inhibe el kill de los PMN.
Coagulasa	Soluble	Coagula el plasma	Forma abscesos en la pared
Leucocidina	Soluble	Destruye los PMN	Protege contra la fagocitosis
Hemolisina	Soluble	Citotóxica	Daño hístico
Lipasa	Soluble	Lipólisis	Infección de la pared.
β-lactamasa	Soluble		Resistente a la penicilina G.
Toxinas			
Enterotoxina A-E	Soluble	Estimulador vagal	Intoxicación alimenticia SST
Exfoliativa AB	Soluble	Hendidura de lagos celulares	Síndrome de la piel escaldada
TSS-1	Soluble	Estimulador del TNF y IL-1	SST

Las cepas de SA producen muchos factores de virulencia. Hasta el momento se conocen 4 factores de virulencia para el desarrollo de las infecciones. Estos son: aquellos que lo protegen de la defensa del hospedero, los que lo localizan, el daño hístico local y la acción de toxinas que afectan tejidos no infectados.

Muchas cepas de SA poseen factores que protegen al germen de las defensas del hospedero. Muchos SA producen una cápsula de polisacárido suelta o un lago fino que puede interferir con la opsonofagocitosis. Los factores de agrupamiento interactúan con el fibrinógeno para producir grandes grupos de organismos, de forma que interfieran la fagocitosis. La producción del factor de agrupamiento o las coagulasas diferencia al SA del SE y otro S. gramnegativo.

La coagulasa produce coágulos con el plasma, interactuando con el fibrinógeno, esto puede jugar un gran papel en la localización de la infección (formación de abscesos).

La proteína A que está presente en muchas cepas del SA, pero no del SE, reacciona específicamente con la IgG-1, IgG-2 y la IgG-4. Está localizada en la parte más externa de la bacteria y puede englobar a la globulina sérica, evitando que los anticuerpos actúen como opsoninas y de esta forma inhiban la fagocitosis.

Otras enzimas elaboradas por el SA incluyen la catalasa (inhibe el H₂O₂, peróxido de hidrógeno) promotor de supervivencia intracelular, la penicilinasas o la β-lactamasa (inactiva las penicilinas a escala molecular) y la lipasa que está asociada con las infecciones en la piel.

El leucocidín producido por muchas cepas del SA se combina con los fosfolípidos de la membrana celular de las células fagocíticas aumentando su permeabilidad, lo que permite la salida de las proteínas y la muerte eventual de los neutrófilos y los macrófagos.

Muchas cepas del SA producen sustancias que causan destrucción del tejido local. Un grupo numeroso de hemolisinas inmunológicas han sido identificadas. Las alfa hemolisinas actúan en la membrana celular y causan necrosis hística, lesionan los leucocitos y producen agregación plaquetaria y espasmo de los músculos lisos. Una beta hemolisina degrada la esfingomielina, causa hemólisis de los glóbulos rojos y una delta hemolisina disrumpe la membrana celular por una acción similar a los detergentes.

Muchas cepas liberan exotoxina. Las toxinas exfoliativas A y B son dos proteínas serológicamente distintas que producen efectos locales (impétigo buloso) o generalizados (síndrome de la piel escaldada) o erupción escarlatiniforme.

La toxina exfoliativa produce separación de la piel por hendir el demosoma y altera la matriz intracelular en los estratos granulosos.

Una o más enterotoxinas (tipos A, B, C1, C2, D y E) son elaboradas por muchas cepas del SA. La ingestión de

enterotoxina preformadas A o B está asociada con vómitos o diarreas y en algunos casos, con el desarrollo de profunda hipotensión. Virtualmente todas las personas a la edad de 10 años tienen anticuerpos de por lo menos una enterotoxina.

El SST-1 (TSST) está asociado con el SST relacionado con la menstruación y con las lesiones focales de la piel por el SA. Las enterotoxinas A y B pueden también estar asociadas con el SST no menstrual. El TSST-1 induce la producción de IL-1 y del FNT, resultando en fiebre, hipotensión y falla multiorgánica.

Los estafilococos tienen muchos receptores de superficie que les permite unirse a tejidos o cuerpos extraños cubiertos de fibronectín, fibrinógeno y colágeno, y que permite que una inoculación baja del organismo sea suficiente para adherirse a suturas, catéteres, prótesis valvular y otros artificios. Los estafilococos coagulasa negativos elaboran un exopolisacárido que hace que este organismo, cuando se una a los catéteres u otros dispositivos médicos, sea relativamente inaccesible a las defensas del organismo y a los antibióticos.

EPIDEMIOLOGÍA

Staphylococcus aureus (SA)

El SA es un patógeno importante en la causa de las infecciones nosocomiales y en las comunitarias.

El SA es seguido solamente por los estafilococos coagulasa negativos como causa de episodios de bacteriemia nosocomial; al igual que la *Pseudomonas aeruginosa* es causa común de la neumonía nosocomial; además, es responsable de las infecciones nosocomiales de las heridas.

El SA fundamentalmente coloniza hospederos asintomáticos y vive como comensal en la nariz.

El SA coloniza la piel y las mucosas en el 30 al 50 % de los niños y los adultos sanos. La nariz anterior, axilas y el periné son los sitios dominantes de la colonización. La nariz anterior es la zona más densamente colonizada, la cual puede persistir por años en el 20 % de las personas afectadas. El 60 % son portadores intermitentes, mientras que el 20 % nunca portan el SA. Entre 25 y 50 % de los portadores nasales también transportan el germen en las manos y la piel. Un estado de portador por encima del 50 % está presente en los niños con enfermedades descamativas de la piel y en los pacientes que necesitan un uso frecuente de inyecciones como sucede en los diabéticos.

Los recién nacidos suelen estar colonizados en la primera semana de vida. Se han reportados portadores umbilicales, perianales y vaginales.

El sitio primario de la infección es una brecha en la piel, que puede conducir a una infección menor de la piel

o de las heridas, pero también puede infectar cualquier tejido del organismo causando infecciones sistémicas severas.

Transmisión del SA en los hospitales. El SA es transmitido comúnmente por medio del contacto directo. El personal de salud también puede estar colonizado en la nariz y la piel y ser un reservorio importante para la transmisión del germen a sus pacientes. El personal hospitalario puede colonizarse transitoriamente sus manos a partir de un paciente y transmitirlo a otro. Los lactantes colonizados corto tiempo después del nacimiento pueden ser un reservorio para la transmisión a otros lactantes.

La transmisión por el aire por medio de las microgotas puede ocurrir cuando el paciente tiene heridas drenando, quemaduras o áreas de dermatitis que son colonizadas o infectadas. Los pacientes con traqueotomía pueden producir núcleos de microgotas que pueden permanecer en el aire por períodos prolongados. La diseminación ambiental del SA por personas, incluyendo los lactantes portadores nasales, aumenta notablemente durante las infecciones virales del aparato respiratorio superior.

Factores de riesgo adicionales para la adquisición nosocomial del germen serían: el ingreso en las salas de recién nacidos, unidades de terapia intensiva, unidades de quemados, hospitalización prolongada y presencia de catéteres intravenosos y dispositivos de prótesis. Los pacientes con tratamiento antimicrobiano previo, deben tener mayor riesgo de adquirir un germen resistente a los antibióticos.

Colonización por el S. aureus y enfermedad. Los pacientes portadores nasales preoperatoriamente, desarrollan infecciones de las heridas quirúrgicas mucho más frecuente que los no portadores. Una fuerte colonización de la piel en el sitio de inserción del catéter, es el mayor predictor de las infecciones relacionadas con los catéteres insertados por corto tiempo. Los pacientes con la piel colonizada por el SA, que reciben hemodiálisis, la incidencia de bacteriemia de acceso vascular, es 6 veces mayor que en los pacientes sin colonización de la piel. Después de un trauma craneal, los portadores nasales desarrollan neumonía por el SA mucho más frecuente que los no colonizados.

Cambio de cara del SA. Después de la introducción de la penicilina en 1940, se identificaron SA resistentes a la penicilina, primero en el hospital y luego en la comunidad. Actualmente, la mayoría de los SA portan plásmidos codificando una penicilinasa penicilina resistente. En 1961 se introdujo la meticilina en el tratamiento de los SA penicilina resistente. En menos de un año los primeros casos de resistencia a la

meticilina fueron presentados. Actualmente el SARM es un agente nosocomial aislado y está presente en el 50 % de los SA aislados en las unidades de cuidados intensivos.

En 1982 el SARM fue reportado por primera vez fuera del hospital y actualmente una vasta literatura detalla la emergencia del C-SARM.

No hay una definición universal aceptada sobre el C-SARM. Los estudios epidemiológicos basan su definición en el aislamiento del SARM en cultivos relacionados con el ingreso hospitalario (<24 a 72h) con o sin excluir pacientes con factores de riesgo para el SARM. Estudios epidemiológicos han sugerido que el hospital ha sido la fuente primaria de este germen, sin embargo, brotes de pequeñas series de casos en la comunidad no tenían ninguna relación con los hospitales. Estos reportajes diferenciaron los C-SARM de las cepas nosocomiales. Esta cepa comunitaria presentaba resistencia a los β lactámicos solamente, en contraste con el patrón de múltiple resistencia de las cepas nosocomiales. Estos estudios también mostraron su predilección por la piel y por las partes blandas.

Esta resistencia a la meticilina es mediada por un gen incorporado al cromosoma conocido como mecA que le confiere una alteración en la unión de los β lactámicos a la proteína de unión de la penicilina. Este gen se empaqueta en un cassette que recibe el nombre de cartucho del cassette del SA (CCS). Hasta 2002 solo tres tipos de CCS (I-III) eran conocidos, pero un cuarto tipo fue aislado del C-SARM (IV).

Las cepas adquiridas en la comunidad tienen toxinas asociadas. La más común es la toxina leucocidina Pantón-Valentín (LPV) que es letal para los neutrófilos y está asociada con las infecciones de la piel y tejidos blandos (celulitis, abscesos cutáneos y forúnculos). También lesionan el epitelio del aparato respiratorio produciendo neumonía necrotizante.

S. aureus meticilina resistente. Los SA resistentes a la meticilina (SARM) son responsables de la cuarta parte de las infecciones nosocomiales. Los SARM son resistentes a todos los antibióticos β lactámicos, las cefalosporinas y otros antibióticos.

Los factores de riesgo más importantes para adquirir un estado de portador nasal de SARM incluyen: reciente hospitalización, reciente uso de antibióticos (60 días previos), prolongada estadía hospitalaria, contactos frecuentes con el personal de salud ambiental, presencia de catéteres intravasculares o traqueostomía, aumento del número de procedimientos quirúrgicos y hospitalización antes del inicio de la infección. Los pacientes que al alta hospitalaria presentaron colonización por el SARM deben ser considerados como colonizados cuando reingresen. El estado de portador nasal puede durar años.

Cepas epidémicas del SARM. En ocasiones, una epidemia de SARM puede introducirse en el ambiente hospitalario, donde se disemina rápidamente a pesar del empleo de medidas que han controlado otras cepas. Esta diseminación parece ser el resultado de un factor de virulencia único. Es importante identificar este agente epidémico, pues su control requiere de una política de control muy rigurosa.

Es importante señalar que la mayoría de las infecciones nosocomiales son responsabilidad de los SARM y de los estafilococos coagulasa negativa resistentes a la meticilina; estas cepas son muy difíciles de tratar, pues suelen ser multidrogas resistentes y susceptibles solo a la vancomicina.

SARM adquiridos en la comunidad (C-SARM). Cada vez con mayor frecuencia se aíslan cepas de SARM responsables de la infección de niños sanos y de adultos en la comunidad, que no tienen los factores de riesgo para adquirir esta infección. La sensibilidad de los antibióticos a estas especies de SARM en el niño parece ser única, pues son resistentes a la meticilina, pero usualmente no son multidrogas resistentes (Fig. 112.2).

Los C-SARM deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de las infecciones de la piel y las partes blandas. La furunculosis y los abscesos de la piel y el tejido celular subcutáneo son las manifestaciones más comunes, pero puede ocurrir simple celulitis. Las lesiones dermonecroticas deben sugerir C-SARM. Reportes de la emergencia de neumonías adquiridas en la comunidad posinfluenza, son muy frecuentes. En 14 de 15 casos expresaron la toxina LPV y todos presentaron: neumonías necrotizantes con leucopenia, hemoptisis, síndrome like-influenza y concomitante furunculosis (Cuadro 112.2).



Fig. 112.2. Infección cutánea por C-SARM.

SA con sensibilidad intermedia a la vancomicina. Los SARM con sensibilidad intermedia a la vancomicina (concentración inhibitoria mínima) (CIM) (mayor de 4 ug/mL a 16 ug/mL), han sido reportadas a partir de 1996. Las cepas del SARM pueden ser heterogéneas en relación con la resistencia a la vancomicina y su uso excesivo incrementa la aparición de estas cepas intermedias. Es importante tomar medidas para evitar la aparición de estas cepas, por lo que se han establecido un grupo de reglas recomendadas por el CDC (Centro de control y prevención de enfermedades) que incluye: test de diagnóstico rápido para determinar la susceptibilidad del germen, normar el uso de la vancomicina y estricto control de la infección en los pacientes infectados en la institución. La contagiosidad persiste todo el tiempo en que estén presentes las lesiones o el estado de portador.

Cuadro 112.2. Diferencias entre el C-SAMR y el H-SAMR

	C-SAMR	H-SAMR
Factores de riesgo	Niños, prisioneros, soldados Drogadictos, homosexuales	Hospitalización prolongada, diálisis Diabetes, catéteres, residentes en instituciones de salud
Tipo de CCS	Tipo IV	Tipos I, II y III.
Resistencia antimicrobiana	β-lactámicos solamente	Resistencia a multidrogas
Toxina LPV	Frecuente	Rara
Síntomas clínicos Asociados	Infecciones de piel y partes blandas, neumonía Necrotizante posinfluenza	Neumonía nosocomial catéteres IV o en vías urinarias, infecciones quirúrgicas y otras.

SA coagulansnegativo. Es un habitante común de la piel y las membranas mucosas, virtualmente todos los lactantes están colonizados en múltiples sitios a la edad de 2 a 4 años.

Diferentes especies colonizan diferentes zonas del organismo: *S. epidermidis* es el colonizador más frecuente de la piel. *S. hemolyticus* está presente en aquellas áreas de la piel con numerosas glándulas apocrinas, y *S. capitis* en el cuero cabelludo. La frecuencia de su localización ha aumentado en las últimas dos décadas. Los lactantes y los niños ingresados en las UCI tienen una mayor incidencia de infecciones sistémicas. *S. coagulansnegativo* puede ser introducido en el momento de instalar un dispositivo intravascular o por medio de heridas de la piel y la mucosa. Menos frecuentemente, las manos del personal de salud colonizadas por el organismo ambiental, pueden transmitir el germen. No se conocen los medios de transmisión por medio del ambiente, fomites y por el aire.

SA coagulansnegativo resistente a la meticilina. A este germen se le atribuyen la mayoría de las infecciones nosocomiales. Muchas cepas resistentes a la meticilina presentan una resistencia heterogénea, pues existen subpoblaciones con variada resistencia a la meticilina. El tratamiento de una infección con meticilina u otras penicilinas sintéticas o con las cefalosporinas, permiten que el *SA coagulansnegativo* resistente a la meticilina sea el germen aislado predominantemente. Estas cepas son resistentes a los β lactámicos, las cefalosporinas y otros antibióticos. Una vez que estas cepas se hacen endémicas en el hospital, su erradicación es sumamente difícil.

SA coagulansnegativo con sensibilidad intermedia a la vancomicina. Este organismo también es heterogéneo a la resistencia a la vancomicina. El empleo de la vancomicina para tratar cepas debe limitarse a aquellas con susceptibilidad intermedia. El empleo de la vancomicina debe ajustarse a las reglas establecidas para su empleo con el objetivo de prevenir la aparición de cepas resistentes.

Período de incubación. Para el síndrome de la piel escarpada por medio de toxinas, el período de incubación es de 1 a 10 días. Para otras infecciones por el *S. aureus*, este período es muy variable. Un gran retardo en el tiempo puede ocurrir entre la adquisición de la infección y el inicio de la enfermedad.

PATOGENIA

El desarrollo de la infección por el estafilococo está relacionado con la resistencia del hospedero a la

infección y a la virulencia del germen. La piel y las mucosas intactas constituyen barreras a la infección. Defectos en estas barreras producidas por traumas, cirugía, cuerpos extraños, suturas, catéteres intravasculares y las quemaduras, aumentan los riesgos.

Los lactantes pueden adquirir inmunidad específica trasplacentaria. Los niños mayores y los adultos desarrollan anticuerpos a los estafilococos como resultado de las infecciones menores intermitentes de la piel y tejidos blandos, el título de anticuerpos se incrementa después de las infecciones y su presencia sin embargo, no siempre los protege de la infección.

Hay indicaciones de que las infecciones severas por los estafilococos pueden presentarse después de infecciones virales que suprimen la función de los neutrófilos y la función de las células epiteliales del aparato respiratorio.

Los niños con afecciones congénitas o adquiridas del sistema del complemento requerido para la chemotaxis, las deficiencias en la chemotaxis presentes en los síndromes de Job, Chédiak-Higashi y el Wiskott-Aldrich, los defectos en la fagocitosis y las deficiencias de la inmunidad humoral (anticuerpos requeridos para la opsonización), al igual que aquellos con impedimento en la capacidad bactericida intracelular, están en riesgo de infección. Los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica en la cual la fagocitosis es normal, pero la destrucción de las bacterias catalasapositiva ingeridas está severamente afectada, son extremadamente susceptibles a la infección. Las alteraciones en la movilización de los leucocitos han sido documentadas en los niños con queto-acidosis diabética y en los pacientes sanos, después de la ingestión de alcohol. Los pacientes VIH positivos tienen neutrófilos defectivos en su habilidad para destruir el estafilococo in vitro.

Los estafilococos tienen un arsenal de componentes y productos que contribuyen a la patogénesis de la infección. Estos componentes pueden actuar aisladamente o en conjunto.

La virulencia del *S. aureus* es notable, pues el organismo coloniza las fosas nasales, axilas, vagina, faringe y la superficie de piel dañadas. La infección comienza cuando una brecha en las barreras de la piel permite al *S. aureus* el acceso a los tejidos contiguos o al torrente sanguíneo. Si la infección se controla o se disemina, dependerá de un complejo interjuego entre los determinantes de la virulencia del germen y los mecanismos de defensa del hospedero.

La biología de la colonización de las fosas nasales, el principal reservorio del *S. aureus*, se conoce parcialmente. La mucina parece ser crítica en este proceso, en

el que intervienen además, las proteínas del SA y los carbohidratos de la mucina. El papel de otros productos como; la IgA secretoria o las adhesinas del estafilococo, son desconocidas.

El riesgo de infección se incrementa con la presencia de material extraño. La presencia de suturas aumenta el riesgo de la infección de las heridas. La función de fagocitosis en presencia de material foráneo está seriamente afectada. Dispositivos tales como los catéteres intravasculares son rápidamente revestidos por los constituyentes del suero tales como el fibronectín o el fibrinógeno, que facilitan al SA adherirse por un mecanismo mediado por las proteínas del organismo que funcionan como adhesinas. Varias de estas proteínas han sido designadas como componentes de la superficie microbiológica que reconocen las moléculas adhesivas de la matriz y que elaboran sustancias que posteriormente facilitan la colonización. Los catéteres intravenosos están implicados frecuentemente en la patogenia de la endocarditis nosocomial, pues traumatizan las superficies vasculares, creando trombos no bacterianos que facilitan la posterior adherencia de las bacterias.

En resumen, las cepas del SA son identificadas por los factores de virulencia que producen. Estos factores desempeñan diferentes funciones:

- Protección del germen de las defensas del huésped.
- Localización de la infección.
- Causar daño hístico local.
- Al actuar como toxinas afectan sitios titulares no infectados.

Muchos SA producen una capa delgada de polisacáridos que interfiere con la fagocitosis. La coagulasa forma coágulos interactuando con el fibrinógeno y pueden jugar un papel en la localización de la infección (formación de abscesos, que es una característica de la infección). El factor de agrupamiento interactúa con el fibrinógeno causando la formación de grupos del organismo que interfieren con una fagocitosis efectiva. La producción de coagulasa y el factor de agrupamiento diferencia la infección del SA del *S. epidermidis* y otros *S. coagulans* negativa. Otra enzima importante elaborada por el SA es la penicilinasa β lactamasa que inactiva las penicilinas.

Algunas cepas del SA producen sustancias que destruyen el tejido local. Un número de hemolisinas diferentes inmunológicamente se han identificado. Las toxinas α actúan sobre la membrana celular y causan necrosis hística, LPV que es elaborada por algunas cepas virulentas, se combina con los fosfolípidos de la membrana celular de los fagocitos aumentando su permeabilidad, salida de proteínas y muerte de los neutrófilos y macrófagos.

Algunas cepas del SA liberan exotoxinas. La exfoliatina A y B, diferentes serológicamente, que producen la separación de la piel al dividir el desmosoma alterando la matriz intracelular en el stratum granuloso que trae como resultado rash localizados (impétigo bufoso) o generalizados (piel escaldada, escarlatina) (Fig. 112.3).

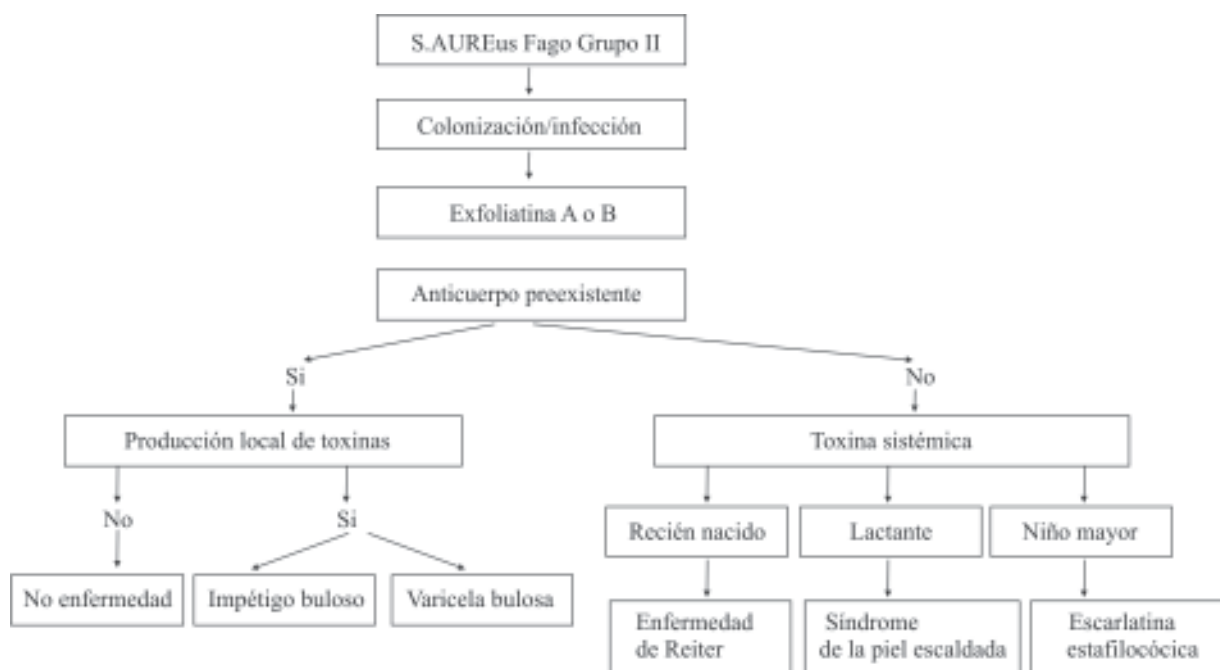


Fig. 112.3. Patogénesis de las enfermedades producidas por toxinas.

Una o varias enterotoxinas (A-B-C1- C2-D-E) son elaboradas por cepas del SA y la ingestión de ellas preformadas están relacionadas con la intoxicación alimenticia.

Infecciones invasivas. La bacteriemia por los SA, puede complicarse con; endocarditis, infecciones metastásicas y del síndrome de sepsis. La célula endotelial juega un papel central en este proceso patogénico. No solamente es un blanco potencial para la lesión, sino también porque su activación contribuye a la progresión de la enfermedad intravascular. El estafilococo hábilmente se une a las células endoteliales por medio de la interacción entre el receptor y las adhesinas. Después de la adherencia, el estafilococo es fagocitado por las células endoteliales. El ambiente intracelular protege al estafilococo de las defensas del organismo y de la acción de los antibióticos. Se ha demostrado que el medio intracelular endotelial alienta la formación de pequeñas variantes de colonias de estafilococos. Estos factores pueden aumentar la supervivencia de la bacteria y de esta forma contribuir al desarrollo de infecciones persistentes y recurrentes. Las cepas de estafilococo que causan endocarditis son resistentes al suero, se adhieren a la superficie de las válvulas dañadas o no, son resistentes a las proteínas microbicidas de las plaquetas y elaboran enzimas proteolíticas específicas que facilitan la diseminación a los tejidos subyacentes.

La adherencia de los estafilococos a los trombos formados por las plaquetas y la fibrina en la superficie valvular dañada pueden enrolar a las proteínas señaladas anteriormente que funcionan como adhesinas a las moléculas de la matriz expuestas.

La endocarditis por el estafilococo también se puede presentar en las válvulas sanas. La invasión de la célula endotelial por el estafilococo, puede iniciar la lesión de la célula, incluyendo la expresión del factor tisular que promueve la formación de vegetaciones. La capacidad de invadir el tejido endovascular, también favorece la diseminación a otros tejidos. El tropismo hístico del estafilococo no está completamente explicado. Alternativamente, el estafilococo puede adherirse al endotelio directamente.

El papel potencial de los componentes presentes en la superficie de los microbios, que reconocen las moléculas matrices invasivas, puede mediar la adherencia del estafilococo a las moléculas de la matriz expuesta, con la presencia de injurias endovasculares, como medio de invasión hística.

Shock séptico. Los elementos celulares principales para el desarrollo del shock séptico por el SA, son similares a la de los gérmenes gramnegativos.

Respuesta del hospedero a la infección. El hallazgo anatomopatológico típico de la infección por el S.

aureus es la formación de abscesos. Los leucocitos son la defensa principal del organismo contra las infecciones bacterianas. La migración de los leucocitos hacia el sitio de la infección resulta de una expresión orquestada de las moléculas de adhesión de las células endoteliales. Este proceso es mediado por las citoquinas y es disparado por las bacterias y los macrófagos hísticos. Después de la infección, las citoquinas demostrables en la circulación se extienden dentro de los tejidos como las células inflamatorias migran hacia el sitio de infección. Las células endoteliales infectadas por el SA, también expresan moléculas de adhesión: la molécula de adhesión intercelular 1 (CD54) y la molécula de adhesión vascular 1 (CD106) y el complejo de histocompatibilidad mayor tipo-I probablemente contribuya a este proceso.

El papel de los anticuerpos en la respuesta del hospedero no está bien definido. Hasta el presente, no se conoce qué componentes del SA serían capaces de inducir la protección de las infecciones subsecuentes. El título de los anticuerpos antiestafilococos no se correlaciona con la protección de la infección, excepto en el caso del síndrome del shock tóxico donde su presencia es protectora.

Los gérmenes patógenos invasores son controlados por el sistema inmune (sistema innato y sistema adaptativo). El reconocimiento del germen es el primer paso de la defensa. El sistema adaptativo reconoce los patógenos por medio de los receptores antigénicos que están expresados en la superficie de los linfocitos B y T. Sin embargo, el reordenamiento de los genes seguido por la activación de las células B y T, usualmente toma varios días en estar completamente activadas para erradicar el germen. Por tanto, un mecanismo de defensa más rápido ha sido desarrollado por medio del sistema innato. Este sistema es capaz de reconocer patógenos y establecer una primera línea de defensa compuesta por varias etapas que traen como resultado la producción y secreción de un amplio rango de citoquinas y quemoquinas y la activación de los macrófagos/monocitos, iniciando la respuesta adaptativa.

La producción de factores proinflamatorios se debe a varios tipos de células que incluyen: macrófagos/monocitos, células epiteliales y endoteliales y las plaquetas. Los neutrófilos pueden fagocitar, matar y degradar los gérmenes patógenos. Los compuestos o moléculas que resultan de esta degradación son presentados a las células T y B para activar la inmunidad adaptativa.

El huésped tiene desarrollados una serie de receptores en el sistema innato que tienen la habilidad de detectar diferentes motifs microbianos que son conservados entre las especies. Estas estructuras reconocidas por el

sistema inmune son específicas para el organismo que invade y no están presentes en las células del huésped.

Los gérmenes grampositivos son capaces de producir una respuesta sistémica de citoquinas que alcanza su pico entre las 50 y 75h del inicio, mientras que en los gramnegativos esto ocurre entre 1 y 5h del inicio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El *S. aureus* causa una gran variedad de infecciones supurativas localizadas o invasivas y 3 síndromes mediados por las toxinas: el síndrome del shock tóxico, el síndrome de la piel escarpada y la intoxicación alimenticia.

Infecciones superficiales de la piel

- Infección directa. Los síntomas y signos de la infección por el SA varían con la cepa específica y la localización de la infección, la que se localiza más frecuentemente en la piel, pero puede invadir otros tejidos. La manifestación clínica clásica de la infección es un absceso localizado. La severidad de la infección resulta generalmente en lesiones hísticas locales, diseminación sistémica con metástasis o efectos sistémicos por la toxina. Aunque la nasofaringe esté colonizada por el SA, la infección debida a estas cepas es poco común. Las lesiones de la piel son más prevalentes en las personas que viven hacinadas con bajo nivel económico y en los climas tropicales. Las infecciones superficiales de la piel, ocurren en la epidermis y/o la dermis y tienden a ser localizadas y asociadas con pocos síntomas y signos constitucionales.
- Impétigo. Infección localizada en la porción corneal de la epidermis. Hay dos formas clínicas. El impétigo buloso y el no-buloso.
- Ectima. Recuerda al impétigo no buloso en sus inicios, pero gradualmente se hace una lesión más profunda y crónica. Se localiza preferentemente en las piernas, asociadas con malnutrición y pobre higiene.
- Dermatitis vegetante. Se trata de una reacción cutánea exuberante, producida por el *S. aureus* en los pacientes inmunodeprimidos. La lesión es parecida a la piodermia producida por la blastomicosis.
- Foliculitis. Es una infección superficial del folículo piloso. La lesión suele ser asintomática.
- Dactilitis ampollosa. Es una infección superficial que se localiza más frecuentemente en la porción distal de la falange. Se trata de bulas de aproximadamente 2 cm de diámetro que se desarrollan sobre una base eritematosa.
- Dermatitis perianal. Es una lesión superficial, localizada en la región perianal, antiguamente conocida como celulitis perianal.
- Infecciones perioculares. La piel de los párpados es la más delgada del organismo y el tejido celular subcutáneo es muy suelto, con falta de grasa. Los signos de

inflamación en estos sitios se presentan rápidamente y la infección superficial puede complicarse con la formación de abscesos o celulitis en los tejidos vecinos, en una forma rápida. La blefaritis es la más común, también se presentan, dermatoblefaritis, dacriocistitis y dacrioadenitis.

- Abscesos. Es una colección de pus en una cavidad formada por desintegración o necrosis de los tejidos. Se reconoce clínicamente por la presencia de un nódulo firme, doloroso y eritematoso que posteriormente fluctúa.
- Forúnculo y carbunco. Los forúnculos son abscesos cutáneos foliculares que pueden originarse en una foliculitis o iniciarse como un nódulo. Los sitios de predilección son la cara, el cuello, axilas, ingle y las nalgas. La forunculosis recurrente es una afección de causa desconocida y está asociada con episodios repetidos de piodermia durante meses o años. Estos pacientes deben ser evaluados en la búsqueda de deficiencias inmunes asociadas con infecciones recurrentes, especialmente las asociadas con disfunción de los neutrófilos.
- El carbunco es una infección de un grupo de folículos contiguos con múltiples sitios de drenaje y cambios inflamatorios en el tejido conjuntivo vecino. Puede acompañarse de fiebre, leucocitosis y bacteriemia.
- Abscesos múltiples de las glándulas sudoríparas (periporitis). Se desarrollan raramente en los neonatos o asociados con la desnutrición.
- Paroniquia. Comprende una inflamación localizada, con invasión de los pliegues de las uñas que sigue a una lesión local. El pliegue lateral de la uña se vuelve caluroso, eritematoso, edematoso y doloroso presentándose en ocasiones un exudado purulento.
- Abscesos mamarios. Es una infección frecuente en los neonatos, usualmente debido al *S. aureus*. Se presenta en los recién nacidos a término durante las primeras 1 a 6 semanas, preferentemente durante la 2da. o 3ra. semanas de vida.
- Abscesos perirrectales. Tienden a presentarse en neonatos y lactantes; son más frecuentes en los varones.
- Abscesos del cuero cabelludo. Se desarrollan en el sitio de la inserción del electrodo del monitor fetal con una frecuencia del 0,1 al 1 %.
- Abscesos de las glándulas salivares (sialadenitis supurativa). Ocurre en los neonatos, especialmente en los prematuros y en los niños con estasis salivar por obstrucción del conducto y en los casos con pobre producción de saliva.

Infecciones del tejido subcutáneo

- *Celulitis*. Se caracteriza por la infección e inflamación del tejido conectivo suelto, holgado, con limitada invasión de la dermis y escasa participación de la epidermis.

Una ruptura de la piel debida a un trauma previo, cirugía o una lesión previa de la piel, predispone a la celulitis. Son factores de riesgo, la estasis linfática, la diabetes mellitus o la inmunosupresión.

La celulitis preseptal o la periorbital, es frecuente en el niño, sobretodo la primera.

La celulitis preseptal se desarrolla superficialmente en una posición anterior con un septum orbital intacto, y en la celulitis orbitaria, la infección se extiende e invade estructuras por detrás del septum en el espacio orbital (Fig. 112.4).

- *Erisipela*. Es una forma superficial de la celulitis que invade la dermis y el tejido subcutáneo superior con prominente invasión de los linfáticos.
- *Linfangitis*. Se presenta cuando una infección local de la piel no es completamente controlada y se disemina causando inflamación de las paredes y los tejidos blandos, alrededor de la vasos linfáticos dilatados.

Infecciones subcutáneas necrotizantes

- *Fasciitis necrotizante*. Es una infección del tejido subcutáneo que compromete la capa profunda de la fascia superficial, la fascia profunda y el músculo, respetando la epidermis vecina. Relativamente pocos organismos, de forma aislada, poseen suficiente virulencia para producir la fasciitis fulminante cuando actúan solas.



Fig. 112.4. Celulitis orbitaria.

Las formas más graves (fulminantes) se asocian al síndrome del *shock* tóxico y suelen ser causadas por *S. pyogenes*, más raramente por el SA.

- *Músculos*. Un absceso localizado en un músculo, asociado con aumento en las enzimas, pero sin septicemia, ha sido llamado polimiositis tropical. Abscesos múltiples ocurren en el 40 % de los casos.

Infecciones invasivas más frecuentes

- *Bacteriemia*. La tasa de mortalidad por bacteriemia no ha cambiado en los últimos 15 años. La frecuencia de las complicaciones en los niños bacteriémicos por el SA varía entre 11 y 15 %. Un gran porcentaje de bacteriemia está relacionada con el uso de catéteres intravasculares.

Los pacientes con bacteriemia y fiebre que persiste por más de 72h después que el catéter ha sido retirado, tienen un mayor riesgo de complicaciones

- *Sepsis*. Una minoría de la bacteriemia y de las infecciones locales progresa hacia la sepsis. Los factores de riesgo que se han señalado serían: edades extremas de la vida, inmunosupresión, quimioterapia, procedimientos invasivos, enfermedades crónicas (diabetes, cirrosis y malnutrición) trasplante de órganos y disfunción de los neutrófilos. Las infecciones por el *S. aureus* pueden, en ocasiones, ser fulminantes, frecuentemente asociadas con lesiones metastásicas, y requieren tratamiento prolongado.

En los adolescentes ocurre una enfermedad estafilococcica diseminada más frecuente en varones, caracterizada por fiebre, persistente bacteriemia a pesar de los antibióticos e invasión focal de dos o más sitios. La endocarditis y la tromboflebitis séptica deben ser descartadas.

Estafilococos coagulasa negativos

La mayoría de los cultivos donde se aíslan los estafilococos coagulasa negativos, representan contaminaciones. Los aislamientos que no representan contaminaciones, provienen de infecciones nosocomiales o presentan serias alteraciones en los mecanismos de defensa causados por las operaciones quirúrgicas, dispositivos intravasculares o la inmunodepresión.

Es el agente causal más frecuente de las septicemias de inicio tardío en los prematuros, sobretodo en los menores de 1 500 g al nacer y de los episodios de bacteriemia nosocomial en todos los grupos de edades.

Es el agente responsable de la bacteriemia en los niños que reciben tratamiento con quimioterapia: linfomas, leucemia, tumores sólidos y en los hospederos de los trasplantes de médula. La mediastinitis se puede presentar después de la cirugía con corazón abierto.

En los neonatos, se han descrito onfalitis y abscesos del cuero cabelludo. También suele presentarse en los pacientes ventilados y en los lactantes con enteritis necrotizante. En forma general, se puede señalar que las infecciones por los estafilococos coagulasa negativos tienen una forma de presentación clínica indolente.

Artritis y osteomielitis

El *S. aureus* es el agente causal más frecuente de la osteomielitis y la artritis en el niño. Las infecciones osteoarticulares se caracterizan por localizarse inicialmente en las metáfisis de los huesos largos, que progresan rápidamente, aunque los estudios radiológicos no muestren signos en los primeros momentos.

La presencia de fiebre asociada con claudicación a la marcha, si el niño ya camina y la presencia de los signos flogísticos en el área lesionada, unido a los antecedentes de una infección primaria por el *S. aureus* o no, hacen sospechar con fuerza la osteomielitis. No es infrecuente que la lesión se extienda a las partes blandas o a la articulación provocando una artritis séptica. Otras veces, la articulación se infecta directamente, por contigüidad o por diseminación hematógena.

Aparato respiratorio

Las infecciones de las vías respiratorias superiores debidas al *S. aureus* son raras si se tiene presente la frecuencia con que esta región es colonizada. La otitis media y la sinusitis pueden presentarse raramente. La sinusitis es relativamente común en los niños con fibrosis quística o en los niños con defectos en la función de los neutrófilos. La faringoamigdalitis estafilococcica es rara salvo en los niños inmunocomprometidos. La traqueítis puede complicar el crup viral.

Neumonía

Hace poco más de 35 años, las salas de enfermedades respiratorias en los hospitales pediátricos ingresaban con frecuencia niños pequeños con neumonía estafilococcica, muchos de ellos complicados gravemente. Los controles higienicosanitarios en los servicios de recién nacido, en los centros maternoinfantiles, la orientación a la familia sobre los cuidados necesarios para evitar las infecciones, la mejoría del estado nutricional del niño y el uso controlado y racional de los antibióticos, han contribuido notablemente a la disminución de estos graves problemas, aunque en determinadas áreas geográficas pueden presentarse, en ocasiones, el aumento transitorio de nuevos casos con estas características.

La neumonía por *S. aureus* puede ser primaria (hematógena) o secundaria, después de una infección

viral tal como la influenza. La forma hematógena puede ser secundaria a un émbolo séptico por una endocarditis del lado derecho del corazón, o por la presencia de dispositivos intravasculares. La neumonía por inhalación es causada por alteraciones en la limpieza mucociliar, disfunción de los leucocitos o de la adherencia bacteriana por los virus.

La neumonía por el *S. aureus* produce una neumonitis necrotizante con formación de abscesos, empiema, neumatoceles, pnoneumotórax y frecuentemente se desarrollan fístulas broncopleurales. Ocasionalmente produce una forma clínica de tipo difusa intersticial.

Sistema nervioso central

La meningitis debida al SA no es frecuente; se asocia con traumatismos craneales, con la realización de procedimientos quirúrgicos, la colocación de válvulas de derivación del LCR, y como complicación de las endocarditis o focos parameningeos, abscesos epidural o cerebral, presencia de diabetes mellitus o en procesos malignos. Los estafilococos coagulasa negativa tienen una marcada afinidad de adherirse a los cuerpos extraños o materiales y es la causa más común de las infecciones relacionadas con las derivaciones del LCR.

Riñón

El *S. aureus* es el agente causal más frecuente de los abscesos renales y perirrenales, mientras que la infección urinaria es rara por este germen, pero más comúnmente puede ser causada por el *S. saprophyticus*.

Aparato circulatorio

El *S. aureus* puede infectar tanto las válvulas normales como las lesionadas. Es una forma invasiva rara en el niño y sus manifestaciones clínicas se pueden confundir con la sepsis. Se pueden presentar perforaciones de las válvulas, abscesos del miocardio, falla cardíaca, pericarditis purulenta o ser causa de muerte súbita.

Síndrome de la piel escaldada

Representa una de las entidades clínicas mediadas por las cepas del SA productoras de toxinas (exfoliantina). Los pacientes que no tienen anticuerpos contra la toxina desarrollan una enfermedad generalizada debido a la diseminación hematógena de la toxina. El rash se caracteriza por una eritrodermia dolorosa con un signo de Nikolsky positivo. Los signos son más severos en los recién nacidos (enfermedad de Ritter) y más moderados en los niños mayores (escarlatina por el SA).

DIAGNÓSTICO

La coloración de Gram en las muestras tomadas de las lesiones puede mostrar pruebas presuntivas de la infección. El aislamiento del organismo en la nariz o en la piel no necesariamente implica causa, debido a que estas regiones son sitios normalmente colonizados. El aislamiento del organismo por los medios de cultivo en los líquidos corporales estériles es definitivo. No es un contaminante cuando se aísla en los hemocultivos. Cuando el germen aislado es el tipo coagulasa negativo se considera con hemocultivo contaminado.

En los neonatos, en los niños inmunocomprometidos, en los pacientes con implantes, el aislamiento del mismo fenotipo del estafilococo coagulasa negativo en hemocultivos repetidos facilita la interpretación.

En la bacteriemia relacionada con los catéteres intravasculares, los cultivos cuantitativos del catéter tendrán de 5 a 10 veces más organismos que los cultivos en la sangre venosa.

Para diferenciar si un estafilococo coagulasa negativo es un contaminante o un germen patógeno existen los siguientes criterios:

- Crecimiento dentro de las primeras 24h.
- Hemocultivos positivos múltiples.
- Síntomas de infección en el niño.
- El catéter lleva puesto 3 o más días.
- El germen es resistente a múltiples antimicrobianos.

Debe realizarse a todo estafilococo aislado en lugares estériles, incluyendo los coagulasa negativos, la prueba de susceptibilidad mínima cuantitativa a los antibióticos. De esta forma, se identifican las cepas resistentes a la meticilina, o con resistencia múltiple. La identificación del *S. aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina es fundamental para obtener un resultado terapéutico positivo.

La tipificación de las cepas de los estafilococos tiene una importancia primordial para el estudio de los brotes epidémicos, pues permite identificar si la cepa aislada en un paciente o en varios es la misma o es de diferente fenotipo. La prueba de susceptibilidad antimicrobiana es la más recomendada.

TRATAMIENTO

La penicilina sigue siendo la droga de elección si las cepas aisladas del *S. aureus* son sensibles a este antibiótico. Actualmente del 70 al 80 % de los *S. aureus* aislados en el hospital y en la comunidad, son productores de β lactamasa (penicilinas) y por lo tanto, resistentes a la penicilina y a la ampicilina.

El aumento de la resistencia de los SA hospitalarios o comunitarios a múltiples antibióticos y ser el estreptococo

grupo-A un agente común en las infecciones de la piel y del TCS, además de enfermedades mediadas por toxinas, hace imperativo iniciar el tratamiento con un antibiótico que sea efectivo para ambos microorganismos en infecciones serias (sepsis, endocarditis, SST, fasciitis necrotizante). La combinación de vancomicina y clindamicina para las enfermedades mediadas por las toxinas (la clindamicina reduce la producción de la toxina TSST-1 en los cultivos en el 90 %), pues raramente se reportan cepas de SA resistentes a la vancomicina. Este antibiótico solo debe usarse en niños con infecciones probadas de SARM. El linezolid y el quinupristin-dalfopristin, se han recomendado en las infecciones serias por SA altamente resistentes a otros antibióticos.

La combinación de nafcillin (o vancomicina), gentamicina y el rifampin ha sido recomendada como el tratamiento inicial de la endocarditis por SA.

El antibiótico usado, dosis, vía y duración depende del sitio de la infección, la respuesta del paciente y la susceptibilidad del germen aislado en sangre o en el sitio de la infección. Deben realizarse los cultivos apropiados para aislar el germen y realizar las pruebas de susceptibilidad para optimizar el tratamiento.

Los antibióticos en pocas ocasiones son efectivos si no se le asocian otras medidas como drenaje de los abscesos y extracción de cuerpos extraños infectados, si es posible.

El tratamiento intravenoso es recomendado para los pacientes con enfermedades severas hasta que el paciente esté afebril por 72h y otros signos de infección hayan desaparecido.

El tratamiento por vía oral se indicará en las infecciones moderadas o para completar el tratamiento una vez que se haya discontinuado la vía parenteral.

La dicloxacilina es una droga penicilinas resistente que se absorbe bien por vía oral y efectiva clínicamente. Las penicilinas de primera generación, la amoxicilina asociada con el ácido clavulánico (inhibidor de la β lactamasa), clindamicina y el trimetropin-sulfametoxazole (TMP-SMX DS) pueden ser efectivos en dependencia de la susceptibilidad del SA.

Las infecciones de la piel, TCS y las infecciones menores del aparato respiratorio superior pueden ser tratadas por vía oral solamente, pero en áreas con marcada incidencia de C-SARM el cultivo y la susceptibilidad del germen se hacen necesarios para un tratamiento antimicrobiano óptimo.

En los pacientes con infecciones ligeras o moderadas de la piel y partes blandas donde se sospeche la presencia de cepas C-SARM se recomiendan los siguientes antimicrobianos: TMP-SMX, minociclina, doxiciclina y clindamicina (Cuadro 112.3).

Cuadro 112. 3. Susceptibilidad de los antibióticos C-SARM y los CS-SARM

Antimicrobiano	C-SARM (%)	CS-SARM (%)
Oxacilina	0	0
Ciprofloxacina	79	16
Clindamicina	83	21
Eritromicina	44	9
Gentamicina	94	80
Rifampin	96	94
Tetraciclina	92	92
TMP-SMX	95	90
Vancomicina	100	100

Estudios clínicos señalan que la vancomicina es menos efectiva como droga antiestafilococcica que los β lactámicos, por lo que la vancomicina como alternativa en los pacientes con historia de alergia a los β lactam debe ser cuidadosamente evaluada.

La vancomicina es la droga de elección para las cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina. Los pacientes que no toleran la vancomicina pueden usar las fluoroquinolonas, el sulfamethozasole-trimethoprim y la clindamicina con buenos resultados. Cada una de ellas es efectiva en aquellos casos en que se requiere una terapia bactericida. Sin embargo, debe señalarse, que estas drogas son menos efectivas que la vancomicina, pues tienen menos actividad antiestafilococcica o porque su resistencia se puede presentar durante el tratamiento.

Las cefalosporinas de espectro expandido usualmente no son activas in vitro contra el *S. aureus* y los coagulase negativos y en algunos casos son inefectivas.

Las combinaciones de antibióticos se han usado con el objetivo de aumentar la actividad bactericida o para prevenir el desarrollo de resistencia. La combinación más usada es la de un β lactam con un aminoglicósido. Ensayos clínicos realizados en pacientes con endocarditis para comparar la monoterapia contra la combinada, dieron por resultado que la esterilización de la sangre se produjo con más rapidez en los pacientes que usaron la forma combinada, pero el curso clínico y el pronóstico fueron similares.

El rifampin es otro potente antiestafilococo, pero invariablemente desarrolla resistencia cuando se emplea solo. Se recomienda usarlo en combinación con la gentamicina, la vancomicina o la nafcilina para el tratamiento de la endocarditis secundaria, a la presencia de prótesis valvulares.

La duración del tratamiento en las infecciones severas depende del sitio de la infección, pero como promedio se acepta que sea de 3 semanas o más. Si la respuesta al tratamiento parenteral inicial es buena, puede pensarse utilizar la vía oral hasta completarlo. El

monitoreo de los valores en sangre del medicamento utilizado es de gran ayuda. En los casos de endocarditis el tratamiento parenteral debe ser más prolongado.

El drenaje de los abscesos, si están presentes, es requerido y deseable.

Las infecciones de la piel y el tejido subcutáneo (impétigo, celulitis), generalmente se tratan con una droga β lactam resistente a las penicilinas por vía oral tales como: cloxacilina, dicloxacilina o una cefalosporina de 1ra. o 2da. generación.

En las lesiones en la piel localizadas y superficiales es suficiente el tratamiento tópico antibacteriano con mupirocin o bacitracina asociado con la higiene local.

MEDIDAS DE CONTROL

S. coagulase negativo. Las medidas de control de este germen se deben dirigir a la prevención de la contaminación intraoperatoria por la flora cutánea y el empleo de catéteres intraperitoneales e intravasculares estériles. La administración profiláctica de antibióticos intraoperatorios disminuye la incidencia de la infección después de la cirugía cardíaca y de la implantación de injertos vasculares sistémicos. No hay un consenso sobre el valor del empleo de los antibióticos intraoperatorios en caso de realizar desviaciones del LCR.

S. aureus. Las medidas de control y prevención de las infecciones por este germen deben ser consideradas a escala individual y al nivel de la comunidad.

- Medidas individuales. La infección por el *S. aureus* adquirida en la comunidad por los pacientes inmunocompetentes no puede ser prevenida, pues el organismo es ubicuo y no disponemos de vacunas. El lavado frecuente de las manos con buena técnica, el mantenimiento de una higiene óptima de la piel cuando se presentan abrasiones, puede prevenir la diseminación de la infección. En los pacientes que presentan disfunción de los neutrófilos o enfermedades crónicas de la piel que están predispuestos a infectarse por *S. aureus*, necesitan el cumplimiento de una serie de medidas para su prevención. Estas medidas incluyen: una escrupulosa atención a la higiene de la piel, de la ropa de vestir y de cama, que tienen que ser adecuadas para evitar la sudación. La erradicación del estado de portador nasal si está presente, el uso precoz de los antibióticos y en algunos casos, el empleo del sulfaprín puede ser útil.
- Infecciones nosocomiales. Las infecciones nosocomiales producidas por el *S. aureus*, pueden ser prevenidas o controladas en el paciente individualmente mediante 3 acciones: medidas generales, profilaxis intraoperatoria y la erradicación del estado de portador.

Medidas generales. La preparación adecuada y cuidadosa de la piel antes de la cirugía y la instalación de los dispositivos intravasculares pueden disminuir la incidencia de las infecciones de las heridas y los catéteres.

Técnicas quirúrgicas realizadas con mínimo trauma de los tejidos, el mantenimiento de una buena oxigenación y la mínima formación de hematomas o espacios muertos pueden minimizar las infecciones de las heridas. El lavado de manos adecuado antes y después del uso de los guantes y el seguimiento de las medidas fundamentales para evitar la transmisión por contacto, es de suma importancia.

Profilaxis intraoperatoria por antibióticos. Las bacterias se introducen en las heridas entre el comienzo y el cierre de la incisión quirúrgica. Con el empleo de antibióticos se pueden obtener y mantener altas concentraciones en sangre y tejidos durante este período crítico. Esta defensa farmacológica mata algunas de las bacterias inoculadas directamente y facilita la acción de los neutrófilos. La utilidad de esta profilaxis en obtener una cirugía limpia, está bien establecido. El antibiótico se administra inmediatamente antes de la operación y se mantiene durante el tiempo que se realiza. Una duración total de menos de 24h es recomendada. La cefazolina es la droga más utilizada. Se recomienda en las operaciones de tórax, cardiovasculares, ortopédicas y neuroquirúrgicas.

Erradicación del estado de portador. El empleo del mupirocín tópico al 12 % en las fosas nasales ha demostrado ser muy efectivo en la erradicación del estado de portador y en la disminución de las infecciones posquirúrgicas. Debe ser administrado 2 veces al día durante 1 a 5 días.

El empleo del mupirocín intranasal en forma intermitente o continuada para erradicar el portador nasal, ha demostrado ser muy efectivo para reducir la incidencia de las infecciones severas en pacientes que son sometidos a hemodiálisis de larga duración o a diálisis peritoneal ambulatoria. La erradicación del estado de portador puede, en algunos casos, ser difícil de resolver.

Reglas para el uso racional de la vancomicina

Durante la década pasada, enterococos resistentes a la vancomicina, han emergido rápidamente como patógenos nosocomiales en las infecciones hospitalarias a escala mundial.

Recientemente, cepas de *S. aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina también han sido reportadas. Los factores de riesgo para la emergencia de estas cepas resistentes ha sido el incremento en el uso de la vancomicina principalmente en los servicios de oncohematología, neonatología, cirugía cardiovascular y neurocirugía.

Por estas razones se han establecido las siguientes reglas para el uso apropiado de la vancomicina:

- Tratamiento de infecciones severas debidas a gérmenes grampositivos resistentes a los β lactámicos.
- Tratamiento de las infecciones por microorganismos grampositivos en pacientes con reacciones alérgicas severas a las drogas β lactámicas.
- En los casos de colitis asociadas a los antibióticos, que no responden al tratamiento con metronidazol o en casos severos con riesgo potencial de muerte.
- Como tratamiento profiláctico de la endocarditis, en los pacientes con alto riesgo de desarrollarla después de ciertos procedimientos medicoquirúrgicos.
- Como profiláctico en procedimientos de cirugía mayor como los implantes de material de prótesis o dispositivos en instituciones con alto riesgo de infecciones por *S. aureus* o *S. coagulans* negativo resistentes a la metilicina.

Reglas para las situaciones en las cuales el empleo de la vancomicina debe ser desalentada

No usar de rutina en la profilaxis de las siguientes situaciones:

- En pacientes quirúrgicos que no sean los pacientes alérgicos severos con peligro de muerte a las drogas β lactámicas.
- Niños con muy bajo peso al nacer.
- En los pacientes que reciben diálisis peritoneal o hemodiálisis continua ambulatoria.
- Su empleo en la prevención, infección o colonización de los catéteres centrales o periféricos intravasculares.
- Como terapia antimicrobiana empírica en un paciente neutropénico febril, a menos que fuertes evidencias indiquen la presencia de una infección debida a microorganismos grampositivos y la prevalencia de infecciones por *S. aureus* resistente a la metilicina en el hospital.
- El empleo frente a un hemocultivo simple positivo a un estafilococo coagulans negativo, si otros hemocultivos son negativos en el mismo período.
- El uso continuado de forma empírica de presuntas infecciones en pacientes cuyos cultivos son negativos para los microorganismos grampositivos resistentes a los β lactámicos.
- Su uso como descontaminante del aparato digestivo.
- Su uso en la erradicación de la colonización por el *S. aureus* resistente al metilín.
- Como tratamiento inicial en la colitis asociada a los antibióticos.
- En el tratamiento de infecciones debidas a gérmenes grampositivos susceptibles a las drogas β lactámicas.
- Su aplicación tópica o por inhalación.

Estafilococo coagulasa negativo

El *S. epidermidis* (SE) es uno de los miembros de los estafilococos coagulasa negativos (ECN) que colonizan y producen infecciones en los seres humanos. Considerado como comensal y avirulento por muchos años, actualmente se considera como uno de los gérmenes más frecuentes capaces de producir infecciones nosocomiales, sobre todo en pacientes portadores de cuerpos extraños: catéteres intravenosos, prótesis valvulares, pacientes inmunodeficientes, y en infecciones nosocomiales adquiridas por los recién nacidos.

El *S. haemolyticus* es otra especie coagulasa negativa que produce infecciones invasivas.

EPIDEMIOLOGIA

El SE es un habitante normal de la piel y de las mucosas (65 al 90 %), garganta, boca, vagina y uretra. La colonización por el germen precede a la infección y se produce por la inoculación directa durante los procedimientos quirúrgicos, implantación de prótesis valvulares, derivaciones del LCR y líneas centrales vasculares.

Su identificación se realiza por la determinación molecular del ADN, tipificación de fagos con propósitos epidemiológicos.

PATOGENIA

El SE produce una capa protectora simple de exopolisacáridos que rodea al germen y que estimula la adhesión a superficies extrañas, resiste la fagocitosis y dificulta la penetración de los antimicrobianos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Este germen, debido a su poca virulencia necesita la presencia de otros factores para desencadenar la enfermedad clínica.

Bacteriemia. Es el agente infeccioso más frecuente en las bacteriemias nosocomiales hospitalarias.

En el RN la bacteriemia asociada o no con catéteres venosos se manifiesta por episodios de apnea, inestable temperatura, bradicardia, distensión abdominal, enterorragia, abscesos cutáneos y la persistencia de cultivos positivos (por 2 semanas) a pesar del tratamiento antimicrobiano.

En los pacientes con trasplantes de médula, de órganos sólidos y en enfermedades malignas, la bacteriemia se asocia con neutropenia, colonización gastrointestinal y a líneas venosas centrales. Muy raramente la bacteriemia es indolente no asociada con infecciones severas.

Endocarditis. Puede infectar las válvulas normales, la aurícula derecha y más frecuentemente las prótesis valvulares. En muchas ocasiones, son infecciones

secundarias a la trombosis de la punta de los catéteres venosos centrales. La inflamación de la válvula con formación de abscesos puede dar lugar a disfunciones valvulares, arritmias o falla cardíaca.

La infección por ECN raramente produce una endocarditis subaguda en válvulas de pacientes normales sin antecedentes del empleo de catéteres centrales.

Infección cateter central. La infección se localiza en el sitio de salida y en el túnel subcutáneo del catéter, estableciendo una vía directa al torrente sanguíneo. Esta sepsis de la línea se manifiesta por fiebre, leucocitosis y signos inflamatorios en el sitio de salida y a lo largo del túnel y trombosis del catéter.

Derivaciones del LCR. Es el germen más común de las infecciones del SNC y de las derivaciones del LCR. El 70 al 80 % se presentan 2 meses después de la derivación. En caso de derivaciones abdominales puede complicarse con peritonitis.

Infección urinaria. Es causa frecuente de infecciones asintomáticas del aparato urinario en pacientes hospitalizados con catéteres urinarios y después de la cirugía o en los trasplantes renales.

El *S. saprophyticus* es un agente común en las infecciones urinarias primarias en los niños.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es muy difícil, pues el SE coloniza la piel y puede contaminar la toma de la muestra para el hemocultivo y dificultar el diagnóstico de bacteriemia verdadera. Se debe sospechar cuando los cultivos crecen rápidamente (24h) cuando 2 o más hemocultivos son positivos y cuando el hemocultivo tiene un conteo de colonias cuantitativo comparado con el inducido por el catéter central. Las manifestaciones clínicas, los exámenes complementarios y la respuesta terapéutica ayudan al diagnóstico. No debe considerarse como contaminante si no se realizan estos procedimientos.

TRATAMIENTO

La mayoría de las cepas son resistentes a la meticilina, por lo que el medicamento de elección es la vancomicina. La asociación con el rifampin o la gentamicina aumenta la eficacia de la vancomicina. Las nuevas quinolonas y el teicoplanín es otra opción. Es importante remover el cuerpo extraño cuando sea posible.

La presencia de peritonitis en pacientes con diálisis ambulatoria continua puede ser tratada con terapia antimicrobiana i.v. o intraperitoneal sin necesidad de retirar el catéter.

Estreptococo

Los estreptococos son cocos grampositivos que crecen formando cadenas o parejas de longitud variable y se clasifican de acuerdo con el grado de hemólisis que producen en: β -hemolíticos (producen hemólisis completa) y α -hemolíticos (producen hemólisis parcial) y γ -hemolíticos (no productor de hemólisis).

El estreptococo β -hemolítico se clasifica por medio de un grupo específico de polisacáridos (carbohidratos de Lancefiel) localizados en la pared celular y hasta el momento han sido identificados más de 20 serotipos que son designados con las letras de la A a la T. Esta clasificación es conocida como la clasificación de Lancefiel.

La proteína antigénica M de la pared celular permite identificar más de 80 serotipos del estreptococo del grupo A, β -hemolíticos (EABH) (*Streptococcus pyogenes*). Estudios epidemiológicos señalan una asociación entre ciertos serotipos (1, 3, 5, 6, 18, 19 y 24) y la fiebre reumática (FR), pero un factor reumatógeno específico no ha sido identificado. Varios serotipos (49, 55, 57 y 59) están asociados con piodermitis y glomerulonefritis aguda. La faringitis asociada a la glomerulonefritis está frecuentemente asociada con los serotipos (1, 6 y 12). El grupo C y el G de la clasificación de Lancefiel han sido asociados con faringitis y ocasionalmente con glomerulonefritis aguda, pero no con la FR. Recientemente un abordaje molecular utilizando el PCR, basado en la secuencia del gen (emm) del grupo A que como se sabe codifica la proteína M, han identificado más de 100 con tipos serológicamente distintos.

Los estreptococos elaboran toxinas, enzimas y hemolisinas. Se conocen más de 20 antígenos extracelulares liberados por él (EABH). Los de mayor significación clínica son: las exotoxinas pirógenas (antes eritrogénicas) A-B-C, la estreptolisina O, la S, la ADNasa, la estreptoquinasa, la Dnasa, la hialuronidasa, la proteinasa, la amilasa y la estearasa.

Los anticuerpos contra la estreptolisina O, la Dnasa, la hialuronidasa, la ADNasa y la estreptoquinasa son útiles para el diagnóstico serológico de las afecciones causadas por el estreptococo del grupo A. Los anticuerpos específicos del tipo M se detectan a las 4 ó 6 semanas después de la infección; la administración de antibióticos anula la respuesta.

Infecciones por el estreptococo del grupo A

El estreptococo del grupo A (EGA) produce infecciones supurativas (las más frecuentes) y no supurativas, a distancia (fiebre reumática y glomerulonefritis aguda). También es uno de los microorganismos que produce el síndrome del *shock* tóxico.

EPIDEMIOLOGÍA

La faringitis se adquiere por medio del contacto con una persona que tiene una faringitis estreptocócica. Los fomites y los objetos caseros afectivos no son vectores de la infección por EGA.

La transmisión de la infección por EGA, incluyendo los brotes escolares, casi siempre sigue a un contacto con las secreciones del aparato respiratorio superior. La faringitis y el impétigo y sus complicaciones no supurativas, pueden estar asociadas a las aglomeraciones o el hacinamiento en el hogar, las escuelas y las instituciones militares y otras. Brotes alimentarios pueden presentarse como consecuencia de la contaminación de los alimentos, asociados con procedimientos inadecuados en la manipulación o su refrigeración.

Los EGA se transmiten de persona a persona por medio de las microgotas expelidas al toser o hablar; los portadores sanos nasales y faríngeos, propagan la enfermedad fácilmente. Los porcentajes de colonización de la nasofaringe en los niños varían de 15 a 20 %. La faringitis estreptocócica ocurre en todas las edades, pero es más frecuente en los niños de edad escolar.

La distribución geográfica de la faringitis estreptocócica (FE) es ubicua. La piodermitis es más frecuente en los climas tropicales, calurosos, relacionados con las picaduras de insectos o traumas cutáneos mínimos. La faringitis se presenta sobre todo en los climas templados, en invierno, primavera y finales de agosto, presumiblemente debido al estrecho contacto persona a persona que ocurre en las escuelas. El contagio es mayor en la fase aguda de la infección y en las personas no tratadas y disminuye gradualmente en un período de semanas. El paciente no es contagioso dentro de las primeras 24h del inicio de un tratamiento adecuado.

Durante los brotes escolares de faringitis, los cultivos en los niños asintomáticos han presentado una prevalencia del EGA tan alta como del 15 al 50 %. Los portadores del EGA pueden persistir por muchos meses, pero el riesgo de transmisión a otras personas no es apreciable; esto puede ser debido a la disminución del número de organismos en la faringe o a la desaparición de las bacterias de las secreciones nasales.

El impétigo se adquiere a partir de una persona infectada, posiblemente por contacto físico directo. La colonización de la piel sana por el EGA precede al desarrollo de la infección de la piel. El impétigo se localiza en el sitio donde la piel presenta una lesión abierta (picaduras de insectos, heridas traumáticas y quemaduras) debido a que el EGA no penetra la piel intacta. Después del desarrollo del impétigo, se coloniza frecuentemente el aparato respiratorio superior. Las infecciones de las heridas quirúrgicas y la sepsis

puerperal resultan de la transmisión del EGA por medio de las manos contaminadas. En los neonatos, la infección puede adquirirse intraparto o transmisión por contacto; en esta situación la infección se inicia por medio de la onfalitis.

En los últimos años, la incidencia de las formas severas invasivas del EGA, incluyendo la bacteriemia, síndrome del *shock* tóxico por el estreptococo y la FN, están aumentando. La incidencia parece ser mayor en los extremos de la vida. El factor de riesgo más común en los niños es la varicela. Otros factores de riesgo incluyen: drogadictos, infección por el VIH, diabetes mellitus y las enfermedades cardiorrespiratorias crónicas. La asociación entre el uso de drogas antiinflamatorias no esteroideas y el desarrollo de las formas invasivas por el EGA en los niños con varicela, son conflictivas. Se necesitan estudios adicionales para establecer una relación causal.

La puerta de entrada de la infección invasiva por el EGA se desconoce en el 50 % de los casos, por lo que se piensa que en muchos casos sea la piel o las mucosas. Esta infección invasiva raramente complica una faringitis por EGA.

El período de incubación de la faringitis estreptocócica es de 2 a 5 días. Para el impétigo es necesario un período de 7 a 10 días.

PATOGENIA

Después de la inhalación o ingestión del EGA, este se une a las células epiteliales respiratorias por sus fibrillas de la superficie y al ácido lipoteicoico de la pared celular. Las fibrillas contienen epitopes antifagocitos de tipo específicos y las proteínas M junto con el ácido hialurónico capsular, resiste la fagocitosis. Las enzimas extracelulares facilitan la diseminación de la infección al interferir con la trombosis local (estreptolisina y formación de pus Dnase) y estimulando la digestión del tejido conjuntivo (hialuronidasa y la proteasa).

Las complicaciones supurativas siguen a la infección local (abscesos peritonsilares) o por extensión directa (otitis media y sinusitis) o por diseminación linfática (linfaadenitis) o bacteriemia (sepsis, osteomielitis, neumonía).

La escarlatina producida por el EGA tiene unas manifestaciones clínicas similares a las producidas por las cepas que contienen exotoxinas no pirógenas con la adición del rash escarlatiniforme.

Las exotoxinas pirógenas (A-C) producen el rash en el huésped no inmune. La producción del rash depende en parte de la reacción de hipersensibilidad del huésped y es disminuida por la síntesis de antitoxina específica por el huésped.

Estas toxinas también muestran pirogenicidad y citotoxicidad, estimulan los efectos de las endotoxinas y han

sido asociadas al síndrome del shock tóxico. La exotoxina pirógena A tiene una homología de aminoácidos parciales con la enterotoxina B que está asociada con SSTS.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones más comunes causadas por el EGA invaden el aparato respiratorio, la piel, los tejidos blandos y la sangre.

Estas infecciones incluyen:

- Las infecciones del aparato respiratorio incluyendo la faringitis.
- Neumonía.
- Infecciones de la piel.
- Vaginitis.
- Enfermedad perinatal.
- Bacteriemia y sepsis.
- Escarlatina.
- Síndrome del *shock* tóxico.
- Enfermedad invasiva por el EGA.

La enfermedad clínica más frecuente producida por el EGA es la faringitis aguda. Con este nombre se designan todas las infecciones agudas de la faringe incluida la amigdalitis y la faringoamigdalitis. En algunos pacientes sobre todo en los no tratados, desarrollan complicaciones purulentas como la otitis media, sinusitis, abscesos periamigdalinos y retrofaríngeos y adenitis cervical supurativa. El mayor significado de las infecciones del TRS producidas por el EGA, es su relación con las formas no supurativas de la infección: fiebre reumática y glomerulonefritis.

Los niños entre 1 y 3 años con infección por el EGA del TRS pueden presentarse con fiebre moderada y rinitis serosa o también presentar una enfermedad tediosa con fiebre, irritabilidad y anorexia (fiebre estreptocócica). La presentación clásica de la infección por EGA con faringitis aguda es infrecuente en los niños menores de 3 años. La fiebre reumática también es rara a esta edad.

El segundo sitio de infección por EGA es la piel. Estas infecciones (piodermatitis o impétigo) pueden producir glomerulonefritis aguda que ocasionalmente ocurre en epidemias. La FR no es una secuela no supurativa de la infección de la piel por el EGA.

Recientemente se han reportados casos de enfermedades autoinmunes neuropsiquiátricas (afecciones obsesivas-compulsivas, disquinesias y/o tics) asociadas al estreptococo α -hemolítico tipo A. Se identifican con las siglas PANDAS.

Otras infecciones producidas por EGA incluyen: erisipela, celulitis perianal, vaginitis, bacteriemia, neumonía, endocarditis, pericarditis, celulitis, artritis séptica, osteomielitis, miositis, fasciitis necrotizante, sepsis puerperal, infecciones de las heridas quirúrgicas y la onfalitis.

Las formas invasivas de las infecciones por EGA incluyen: sepsis puerperal, escarlatina severa, fasciítis necrotizante y septicemia; hoy están aumentando debido a la aparición de cepas más toxigénicas. Estas formas necesitan de un diagnóstico rápido y de un tratamiento agresivo.

La fasciítis necrotizante y otras enfermedades invasivas del EGA frecuentemente ocurren como complicaciones de la varicela.

La bacteriemia por EGA puede ser severa con puerta de entrada o sin ella, o foco de infección local, pueden estar asociadas con el síndrome del *shock* tóxico por EGA. La puerta de entrada de las infecciones invasivas frecuentemente es la piel o tejidos blandos y puede seguir a un trauma menor o no reconocido.

Escarlatina. La escarlatina es primariamente una enfermedad de los niños, la mayoría de los casos se presentan entre 1 y 10 años. El estreptococo produce las manifestaciones clínicas cutáneas de la escarlatina por medio de una reacción de hipersensibilidad retardada.

Aunque en los últimos años se han presentado casos de escarlatina por EGA, las epidemias de escarlatinas son raras en el momento actual. Esta enfermedad es producida por la infección de aquellos estreptococos que producen una de las 3 toxinas exotoxinas pirógenas (eritrógenas).

El período de incubación es de 1 a 7 días, con un promedio de 3 días. El comienzo es agudo y se caracteriza por fiebre, vómitos y dolor de garganta, con las características típicas de la faringitis de la infección por estreptococo.

El exantema aparece 1 a 2 días después del inicio de los síntomas. El rash es característico (eritematoso en forma de papel de lija y confluyente) que aparece en la axila, ingle y cuello y después se generaliza. Un hallazgo patognomónico de la escarlatina es la línea de Pastia's que se manifiesta por la hiperpigmentación de los pliegues cutáneos que no se blanquean con la compresión, principalmente en la fosa antecubital. La lengua puede estar edematosa y enrojecida. Los primeros días de la enfermedad, el dorso de la lengua tiene una capa blanca por cuyo través sobresalen las papilas rojas y edematosas y toma la apariencia de una lengua aframbuesada blanca. Pasados unos días, la capa blanca desaparece y persiste la lengua roja con papilas prominentes (lengua aframbuesada roja).

En la cara, la frente y las mejillas aparecen eritemas, mientras que la zona que rodea la boca está pálida (palidez circunoral).

La descamación comienza por la cara en forma de finas escamas al final de la primera semana, le sigue el tronco y después las extremidades; en manos y pies se presenta en forma de láminas largas y gruesas.

La escarlatina ocurre principalmente en asociación con la faringitis estreptocócica y raramente con piodermis, o heridas quirúrgicas o traumáticas infectadas.

La escarlatina debe diferenciarse de: enfermedades por toxinas exfoliativas producidas por el estafilococo (impétigo buloso, enfermedad de Ritter's, síndrome de la piel escarpada, y erupción escarlatiniforme por el estafilococo). Además, con la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de *shock* tóxico y el eritema infeccioso. Aunque el exantema en todas estas enfermedades puede sugerir la escarlatina, ninguna de ellas está asociada con una infección faríngea típica estreptocócica. Además, solamente el eritema infeccioso se acompaña de palidez circunoral.

Formas severas de escarlatina con efectos tóxicos sistémicos ocurren raramente. Aparte del rash, la escarlatina presenta el mismo cuadro epidemiológico y las manifestaciones clínicas así como las secuelas y el tratamiento de las infecciones por EGA (Fig. 112.5).

Impétigo. Tiene dos formas de presentación, el buloso y el no buloso.

El *no buloso* es el más frecuente. Es una infección superficial de la piel que se expresa por una lesión papulovesiculosa rodeada de un área eritematosa. Las vesículas rápidamente evolucionan, se hacen purulentas y se cubren de una costra que le da una apariencia color ambarino. Se localizan preferentemente en la cara y las extremidades. Si no se trata puede hacerse crónico y extenderse a otras regiones, pero en general suele ser autolimitado. Se acompaña de adenopatías regionales sin fiebre ni síntomas constitucionales. El *buloso* es mucho menos frecuente, suele presentarse en el recién nacido y en los lactantes y se caracteriza por una bula transparente, flácida, casi siempre de más de 3 cm, que se localiza en cara, nalgas, tronco y perineo. Este tipo de impétigo es más frecuente que sea producido por el estreptococo, pero se han descrito casos por el estafilococo así como formas mixtas (Fig. 112.6).

Erisipela. Es una infección aguda que toma las capas profundas de la piel y el tejido conectivo adyacente. La piel sobre el área afectada está tumefacta, enrojecida y muy tensa. Lo más característico son sus bordes bien definidos y ligeramente elevados. En ocasiones se pueden observar estrías rojizas de linfangitis que se proyectan de las márgenes de la lesión. Se suele acompañar de fiebre alta.

Dermatitis perianal. Se manifiesta por un eritema bien demarcado, acompañado de prurito anal, dolor a la defecación y deposiciones sanguinolentas. Al examen, eritema plano, bien enmarcado que se extiende hasta 2 cm del ano. Si se hace crónico puede fisurarse y sangrar y extenderse a la vulva y vagina. No es frecuente la fiebre y los síntomas constitucionales.

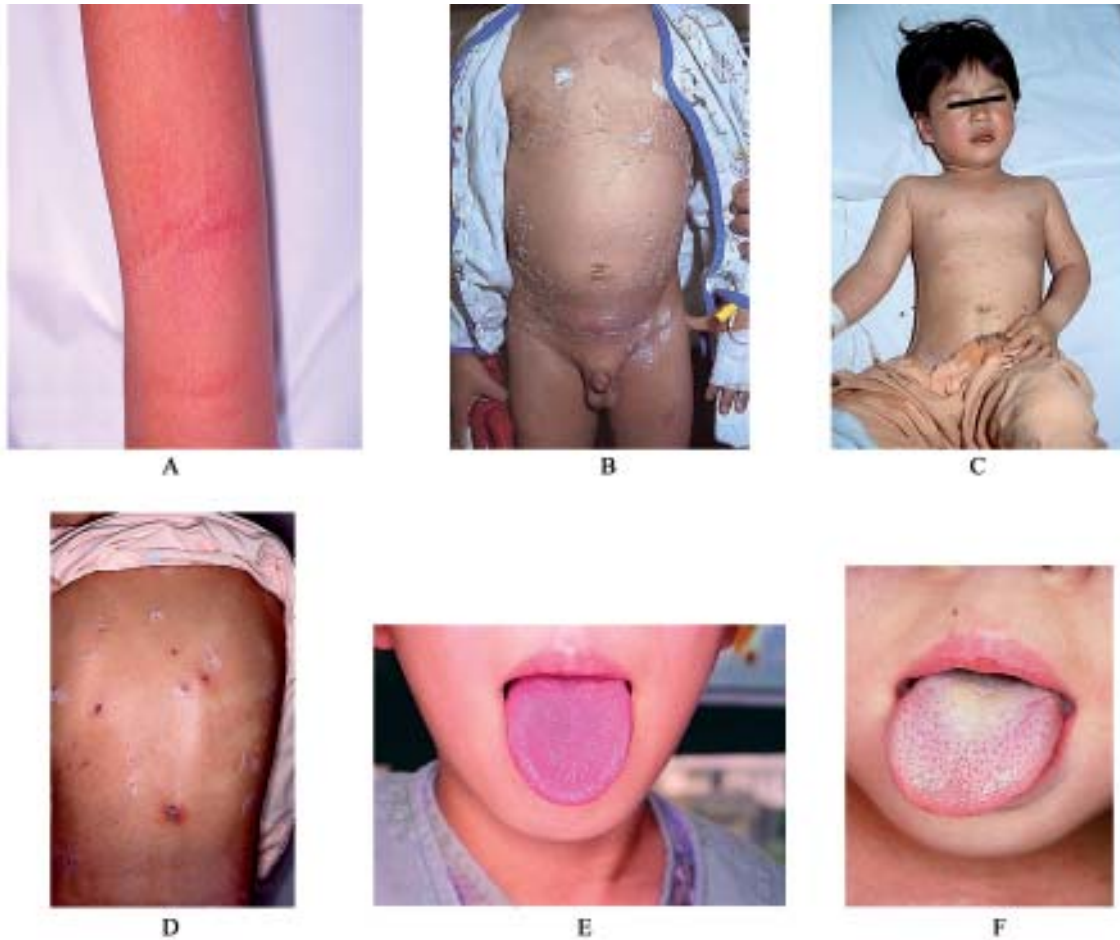


Fig. 112.5. A. Signo de pasta, B. Descamación, C. Palidez circumbucal, D. Eritema puntiforme, E. Lengua frambuezada, F. Lengua blanca.



Fig. 112.6. Impétigo buloso.

Vaginitis. Es causa común de vaginitis en la edad prepuberal. Se manifiesta por presentar una secreción serosa con marcado eritema e irritación del área vulvar con alteración en la micción y en deambular.

DIAGNÓSTICO

La confirmación por el laboratorio de la infección por EGA es recomendada, pues en los niños con faringitis no es posible diferenciar entre el origen viral y el bacteriano de la infección. La muestra debe ser tomada después de un vigoroso raspado de las amígdalas y la faringe posterior. Los cultivos en los medios de agar sangre de carnero pueden confirmar el diagnóstico y por medio de técnicas de aglutinación del látex, anticuerpos fluorescentes y de precipitación realizadas con las colonias en crecimiento en las placas de agar, pueden diferenciar el grupo A de otros estreptococos β hemolíticos. El uso correcto de los discos de la sensibilidad a la bacitracina (contiene 0,04 unidades) permite la identificación presuntiva del EGA, pero es un método menos seguro. Cultivos falsos negativos ocurren en menos del 10 % de los pacientes sintomáticos, cuando los métodos de recolección y cultivos no son aplicados correctamente.

El crecimiento del EGA en la faringe no distingue los pacientes que tienen una infección por EGA de los pacientes portadores con una faringitis viral. El número de colonias no diferencia al portador de la infección verdadera. Los cultivos negativos a las 24h deben reinocularse un segundo día.

En el momento actual están disponibles pruebas de diagnóstico rápido. Su sensibilidad y especificidad, en general, son similares a las de los cultivos, si se emplean los métodos correctamente, así como los controles adecuados. Estas pruebas dependen marcadamente de la técnica de la toma de la muestra que necesita de la presencia de las secreciones faríngeas y amigdalinas y técnicos con experiencia.

En los pacientes sospechosos de infección por EGA, con una prueba rápida negativa, debe indicarse cultivo para confirmar la negatividad. Dada la alta especificidad de estas pruebas, los casos positivos no requieren confirmación.

Actualmente se desarrollan pruebas rápidas más sofisticadas utilizando técnicas más complejas.

Indicaciones de las pruebas para identificar la infección por el EGA. En los niños menores de 3 años con síntomas de faringitis no es recomendada la indicación de esta prueba, sobre todo en países de baja frecuencia de fiebre reumática.

Niños con signos evidentes de infección viral (coriza, conjuntivitis, ronquera, tos, estomatitis, lesiones ulcerosas de las mucosas y diarreas) no deben ser indicadas.

Niños con dolor de garganta de inicio agudo, fiebre, cefaleas, dolor a la deglución, dolor abdominal, náuseas, vómitos y adenopatías anteriores cervicales aumentadas de tamaño y dolorosas es lógico que presenten una infección por EGA y las pruebas están indicadas.

Contactos. En los contactos asintomáticos con un caso de infección por el EGA en el hogar, no se recomienda la indicación de estas pruebas, excepto durante las epidemias o en presencia de un caso de fiebre reumática o de glomerulonefritis aguda

Debe indicarse en todo contacto con niños que presentan fiebre reumática o glomerulonefritis aguda. En caso de ser positivos deben ser tratados independientes del estado clínico.

Las lesiones de piodermitis deben ser cultivadas en familias con uno o más casos de glomerulonefritis aguda o en caso del SSTE.

Cultivos postratamiento están indicados solamente en pacientes con alto riesgo de fiebre reumática y en aquellos que persisten sintomáticos y en los que recidivan.

Cursos repetidos de antibióticos no están indicados en pacientes asintomáticos con EGA positivo, después de haber recibido un tratamiento adecuado antimicrobiano.

Cuidado de los portadores faríngeos del EGA. El tratamiento antimicrobiano no está indicado en los portadores faríngeos del EGA.

Se exceptúan:

- Durante los brotes de fiebre reumática y glomerulonefritis aguda.
- En casos de brotes de faringitis por EGA en comunidades cerradas o semicerradas
- Cuando esté presente la historia familiar de fiebre reumática.
- La presencia de múltiples episodios de faringitis por EGA bien documentados.
- Cuando la familia tiene una marcada ansiedad con la infección por EGA.
- En aquellos casos erróneos en que se considera indicación de amigdalectomía.
- En presencia del SSTE o una FN en un contacto familiar.

El estadio de portador es muy difícil de erradicar con los antibióticos convencionales. La droga más efectiva es la clindamicina a la dosis de 20 mg/kg/24h durante 10 días, por vía oral. Dosis máxima (1,8 g/24h).

Otras alternativas serían: el aumentin o la combinación de rifampin más penicilina V o la penicilina benzatínica.

Artritis reactiva posestreptocócica

Después de un episodio de faringitis aguda por EGA, se puede desarrollar una artritis reactiva con insuficientes manifestaciones clínicas y de laboratorio para aplicar los criterios de Jones para la fiebre reumática.

Este síndrome ha sido denominado artritis reactiva posestreptocócica (ARPE). En contraste con la artritis de la fiebre reumática, la ARPE no responde dramáticamente a los agentes antiinflamatorios no esteroideos.

Como algunos casos de ARPE aparentemente pueden presentar carditis silente o carditis de inicio retardado, estos pacientes deben ser controlados durante varios meses para identificar su posible aparición.

Algunos expertos recomiendan en estos casos, el empleo de tratamiento profiláctico por un año si la carditis no se produce. Si ocurre, debe ser considerado como fiebre reumática.

Formas invasivas

Se caracterizan por el aislamiento del germen en un sitio normalmente estéril. Incluyen 3 síndromes que a veces se superponen:

- El síndrome del *shock* tóxico que se diferencia de los otros síndromes por la presencia de *shock* precoz y falla multiorgánica.

- La fasciitis necrotizante caracterizada por necrosis de la piel y del TCS.
- Se trata de un grupo de infecciones focales o sistémicas que no tienen los criterios de los anteriores, que se caracterizan por: bacteriemia sin foco identificado, meningitis, neumonía, peritonitis, sepsis puerperal, osteomielitis, artritis séptica, miositis e infección de las heridas quirúrgicas.

La patogenia de estas infecciones severas invasivas no es bien conocida, pero se señala su asociación con la exotoxinas. Las toxinas A, B y C y otras conocidas o no que actúan como superantígenos, producen una intensa actividad de los linfocitos T y los macrófagos, que tiene como resultado la producción de grandes cantidades de citoquinas capaces de producir *shock* y lesiones hísticas y son responsables de las manifestaciones clínicas de las formas invasivas.

Afecciones neurosiquiátricas autoinmunes asociadas al EGA (PANDAS)

Se caracteriza por un grupo de alteraciones neurosiquiátricas (afecciones obsesivo-compulsivas, disquinesias, tic y síndrome de Tourette) asociados con la infección por EGA. Se ha propuesto que estos pacientes producen anticuerpos autoinmunes en respuesta al EGA que tienen reacciones cruzadas con el tejido cerebral (ganglios basales) semejantes a los producidos en la corea de Sydenham. Se recomienda utilizar en estos casos la profilaxis secundaria, pues puede ser efectiva en prevenir las recurrencias.

TRATAMIENTO

La droga de elección es la penicilina V, excepto en los casos de alergia a la penicilina. Un estreptococo del grupo-A resistente a la penicilina nunca ha sido aislado en un caso clínico. El tratamiento con la penicilina, previene la FR, aún cuando se administre a partir del 9no. día después de la infección aguda; también acorta el curso clínico, reduce el tiempo de transmisión y disminuye los riesgos de presentar secuelas no supurativas.

Todo paciente con FR debe recibir un curso completo de penicilina u otro antibiótico apropiado para erradicar el EGA de la garganta, aunque el germen no haya sido aislado en ella en el cultivo inicial.

La dosis administrada por vía oral de la penicilina V es de 250 mg (400 000 U) 2 ó 3 veces al día en los niños y 500 mg (800 000 U) 2 ó 3 veces al día en los adolescentes y los adultos durante 10 días. Para prevenir la FR el antibiótico debe administrarse durante los 10 días, independiente de una mejoría clínica.

En los casos donde no sea segura la administración de la penicilina por la vía oral, la penicilina G benzatínica intramuscular a la dosis de 600 000 U como dosis simple en los niños con un peso menor de 60 libras (27 kg) y para los niños mayores y adultos la dosis es de 1 200 000 U por vía i.m. en dosis simple (única).

La ampicilina y la amoxicilina se pueden usar en lugar de la penicilina V, pero estas drogas no tienen ninguna ventaja microbiológica sobre la penicilina.

La administración oral de la eritromicina está indicada en los pacientes alérgicos a la penicilina. El estolato de eritromicina se administra a la dosis de 20 a 40 mg/kg/24h, dividida en 2 ó 4 dosis, o el etil-succinato de eritromicina a la dosis de 40 mg/kg/día, dividida en 2 ó 4 dosis, ambas durante 10 días. La dosis máxima es de 1 g/24h.

Un curso de 10 días de una cefalosporina de 1ra. generación por vía oral es una alternativa en caso de alergia a la penicilina, sin embargo, el 15 % de los pacientes alérgicos a la penicilina, lo son también a las cefalosporinas. Los pacientes con una reacción anafiláctica a la penicilina no deben ser tratados con cefalosporinas.

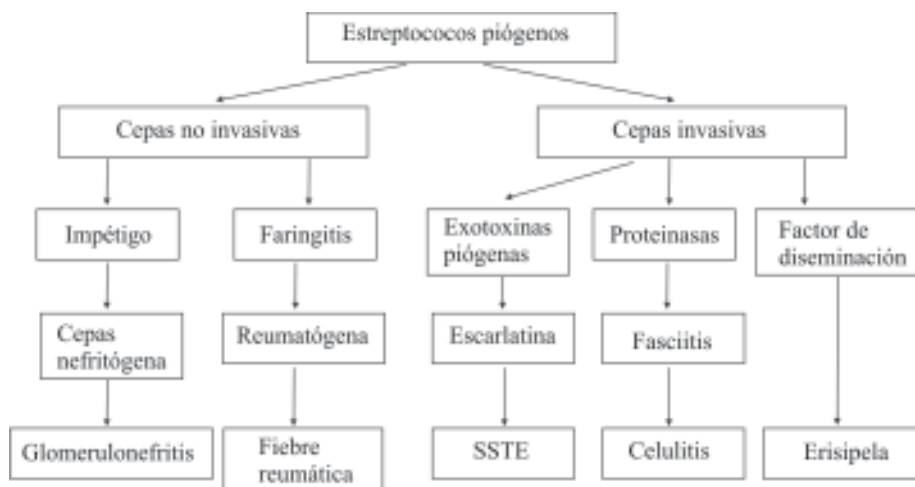
La tetraciclina y las sulfonamidas no deben ser usadas en el tratamiento de la faringitis por EGA, pues cepas resistentes son frecuentes y la tetraciclina y las sulfas no erradican el EGA.

El cuidado de pacientes que presentan episodios repetidos y frecuentes de faringitis aguda asociados con una prueba positiva al EGA es problemático.

Para identificar si el paciente es un portador faríngeo de larga duración por EGA, que está presentando infecciones repetidas de faringitis virales intercurrentes (que es la situación más frecuente) deben ser analizados los siguientes elementos:

- Evaluar los hallazgos clínicos y determinar si son más sugestivos de una infección bacteriana o viral.
- Analizar los factores epidemiológicos en la comunidad, si se corresponden con una infección bacteriana o viral.
- Evaluar la respuesta al tratamiento que en las infecciones bacterianas es usualmente rápida.
- Identificar si las pruebas del laboratorio orientan más hacia una infección bacteriana o no.
- Investigar si se ha producido una respuesta serológica a los antígenos extracelulares del EGA (antiesptretolisina-0).
- La identificación del serotipo del EGA aislado (cuando sea posible) anteriormente. Si es repetidamente aislado el mismo serotipo sugiere portador, mientras que el aislamiento de diferentes serotipos, indica infecciones bacterianas repetidas (Cuadros 112.4 y 112.5).

Cuadro 112.4. Relación entre los factores de virulencia y enfermedades asociadas con diferentes cepas de EGA.



Cuadro 112.5. Factores de virulencia asociados al EGA

Factor	Localización	Acción	Fisiopatología
Ácido hialurónico	Cápsula	Cepas mucoides	Resistente a la fagocitosis
Proteína -M	Pared celular	Adherencia.	Resistente a la fagocitosis
Acido lipoteichoí/proteínas.	Pared celular	Adherencia	Colonización
DNase B	Soluble	DNase	Factor de diseminación
Estreptoquinasa	Soluble	Fibrinolisis	Factor de diseminación
Hialuronidasa	Soluble	Hendir las sustancias Ground.	Factor de diseminación
Proteinasa.	Soluble	Hendir las proteínas	Factor necrotizante
Exotoxinas pirógenas A-C	Soluble	Estimulador del TNF y del Interleuquin-1	Toxinas de la escarlatina y del SSTE
Toxinas eritrogénicas.			

Fasciitis necrotizante

La fasciitis necrotizante (FN) es una infección que asienta profundamente en el tejido subcutáneo que resulta en una destrucción progresiva de la fascia y de la grasa. La FN debida al estreptococo del grupo-A ha sido reconocida durante años, se ha visto recientemente un incremento dramático que ha sido bautizada con el nombre popular de síndrome de bacterias comedoras de carne. Esta infección está comúnmente asociada con el inicio precoz de *shock* y falla multiorgánica, características que se usan para definir el síndrome del *shock* tóxico por el estreptococo.

El carácter invasivo del estreptococo se cree que está asociado a una proteína de su superficie conocida como proteína M, que le confiere al germen la habilidad de resistir la fagocitosis. Los tipos de proteínas invasivas más frecuentes son: la M-1 y la M-3, pero otros serotipos tales como la M-6, la M-12, la M-18, la M-28 y alguna que otra cepa de M no tipables, también pueden ser invasivas.

EPIDEMIOLOGÍA

Los casos tienden a ser esporádicos y se reporta una incidencia de 0,40 casos por 100 000. La mortalidad varía entre 20 y 40 %. Los casos secundarios son raros, pero han sido reportados en miembros de la familia con íntimo contacto y también en los médicos que los atienden. No se han reportado brotes de FN, pues la mayoría de la población está protegida por la inmunidad adquirida a uno o más de los factores de virulencia del estreptococo.

La enfermedad puede ocurrir a cualquier edad, pero es más frecuente en los jóvenes previamente saludables. También es más frecuente en los pacientes mayores de 65 años y en los casos con diabetes mellitus, abuso del alcohol y en las enfermedades cardiovasculares.

Patogenia (Ver tema del SST)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección frecuentemente aparece después de una lesión traumática penetrante o no, pero puede

presentarse sin ningún antecedente de lesión previa. Otros factores de riesgo son: la varicela, afecciones crónicas de la piel, úlceras de decúbito o isquémicas y la cirugía previa.

El sitio de localización más común son las extremidades superiores o las inferiores. La FN sigue una secuencia clínica: eritema difuso y tumefacción con un dolor exquisito como los primeros síntomas y signos. Raramente se presentan linfangitis o linfaadenitis. A continuación se presentan bulas llenas de un líquido claro, rápidamente estas bulas se hacen moradas o violáceas y son seguidas de franca gangrena cutánea con una evolución rápida y una extensión de la inflamación a lo largo de los planos fasciales. Si no se produce una intervención rápida, la mayoría evolucionan hacia una gangrena franca cutánea asociada a veces con una mionecrosis. Se asocian marcados signos sistémicos que incluyen el shock y la falla multiorgánica. Cuando la necrosis progresa, el dolor desaparece. La anestesia local de la piel puede anteceder la necrosis.

Es importante realizar el diagnóstico diferencial con la celulitis en el momento de su presentación. La distinción es crucial, pues la celulitis es tratable con antimicrobianos mientras que la FN requiere de debridamiento quirúrgico además de los antimicrobianos.

La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética son útiles en la localización y profundidad de la infección. Biopsias del tejido congelado son también muy útiles, pues dan información precoz y específica.

Definición de un caso de fasciitis necrotizante

Caso definitivo.

- Necrosis de los tejidos blandos con invasión de la fascia.
- Una enfermedad sistémica seria, incluyendo una o más de las siguientes:

Shock.

Coagulación intravascular diseminada.

Falla renal, hepática o respiratoria.

- Aislamiento del estreptococo del grupo-A en sitios previamente estériles.

Caso sospechoso.

- Necrosis y enfermedades sistémicas severas (ver caso definitivo).
- Confirmación serológica de la infección por el estreptococo del grupo-A, por un aumento 4 veces mayor del título de antiestreptolisina-0 o del ADNaseB.
- Confirmación histológica de cocos grampositivos en el cultivo del tejido necrótico.

Hechos que sugieren fasciitis necrótica y no una celulitis

- Dolor severo seguido de anestesia.
- Diseminación rápida de la tumefacción y la inflamación.
- Bulas.
- Necrosis de aparición tardía
- Síndrome del *shock* tóxico.
- Niveles elevados de creatina-quinasa.
- Factores de riesgo: varicela, uso de drogas inflamatorias no esteroideas.

TRATAMIENTO RECOMENDADO (VER TEMA DEL SST)

Atención al *shock* tóxico por estreptococos asociado a fasciitis necrotizante.

- Mantener un tratamiento hidromineral adecuado que mantenga un retorno venoso óptimo para prevenir la falla circulatoria.
- Cuidado anticipado de la falla multiorgánica.
- Utilizar antimicrobianos por vía parenteral y a dosis máxima.
 - Destruir los microorganismos con antibiótico bactericida inhibidores de la pared celular (antibióticos antiestafilococcos β -lactámicos resistentes).
 - Detener la producción de enzimas, toxinas o citoquinas con inhibidores de la síntesis proteica (clindamicina)
- Inmunoglobulina intravenosa en caso de infecciones refractarias a un tratamiento agresivo de varias horas, presencia de focos no drenables u oliguria persistente con edema agudo del pulmón.
- Evaluación quirúrgica inmediata.
 - Exploración o biopsia incisional para diagnóstico y cultivo.
 - Resección inmediata de todo el tejido necrosado
- Repetir la resección del tejido puede ser necesaria si la infección persiste o progresa.
- Oxigenación hiperbárica (controversial).

Fiebre reumática

DEFINICIÓN

La fiebre reumática (FR) es una secuela no supurativa de la infección del TRS por el estreptococo del grupo A, β -hemolítico. Tiene un período de latencia de 10 a 20 días entre la infección por el EGA y la aparición de la enfermedad. Aunque su patogenia no es totalmente conocida, se considera que se trata de una reacción inmunológica anormal, frente a uno o más antígenos somáticos del EGA.

CAUSA

El organismo responsable de la FR es el estreptococo del grupo A β -hemolítico. Los serotipos responsables de esta infección son los 1, 3, 5, 6, 18 y 24.

Los serotipos relacionados comúnmente con la piodermitis, son los conocidos como serotipos altos (45, 55, 57 y 59) y no son capaces de producir la FR, aún cuando sean aislados del TRS. Estos serotipos están relacionados con las nefritis asociadas a la piodermitis.

EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología de la FR es similar a la de las infecciones por el EGA. Los niños más afectados son los de 5 a 15 años de edad. Son muy raros los casos a los 3 ó 4 años.

Las epidemias están relacionadas con la introducción de una cepa serológica específica en la comunidad.

Los casos endémicos están asociados con múltiples serotipos dentro de la comunidad.

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos fisiopatológicos que conducen a las manifestaciones clínicas de la FR, permanecen incompletamente definidos. La presencia de una respuesta inmune anormal es la hipótesis más acertada.

La respuesta del sistema inmune adaptativa continuamente monitorea las infecciones microbianas y usualmente responde en forma adecuada. En algunos casos,

la respuesta puede ser generada contra un epítipo que es idéntico o casi idéntico (imitación molecular) al del hospedero y al de los microorganismos (reactividad cruzada) resultando en un ataque a los tejidos del hospedero por el mismo mecanismo efector que se activa para eliminar un agente patógeno. Un ejemplo de este mecanismo puede ser la FR, que es debida a la presencia de un epítipo que es común al músculo cardíaco y al EGA (proteína M). En estos casos, los linfocitos B previamente anergizados (que tienen reacción cruzada con el EGA) pueden ser reactivados al recibir una coestimulación por medio de los linfocitos T (microbio específico). Este mecanismo propuesto ha sido ligado al daño del miocardio y las válvulas del corazón, así como también en la corea de Sydenhan donde existen epítipos comunes en la membrana celular del EGA y el núcleo caudado del cerebro (Fig.112.7).

Otro mecanismo mayor para examinar es el hospedero humano. La fiebre reumática no ocurre en los animales y no existe un modelo animal que permita estudiar la enfermedad.

Una predisposición o susceptibilidad genética que interviene en el desarrollo de la FR, ha sido reconocido por muchos años. Algunas familias tienen casos múltiples de FR. También ciertos grupos étnicos tienen una mayor incidencia de FR y Nueva Zelandia es un buen ejemplo de ello.

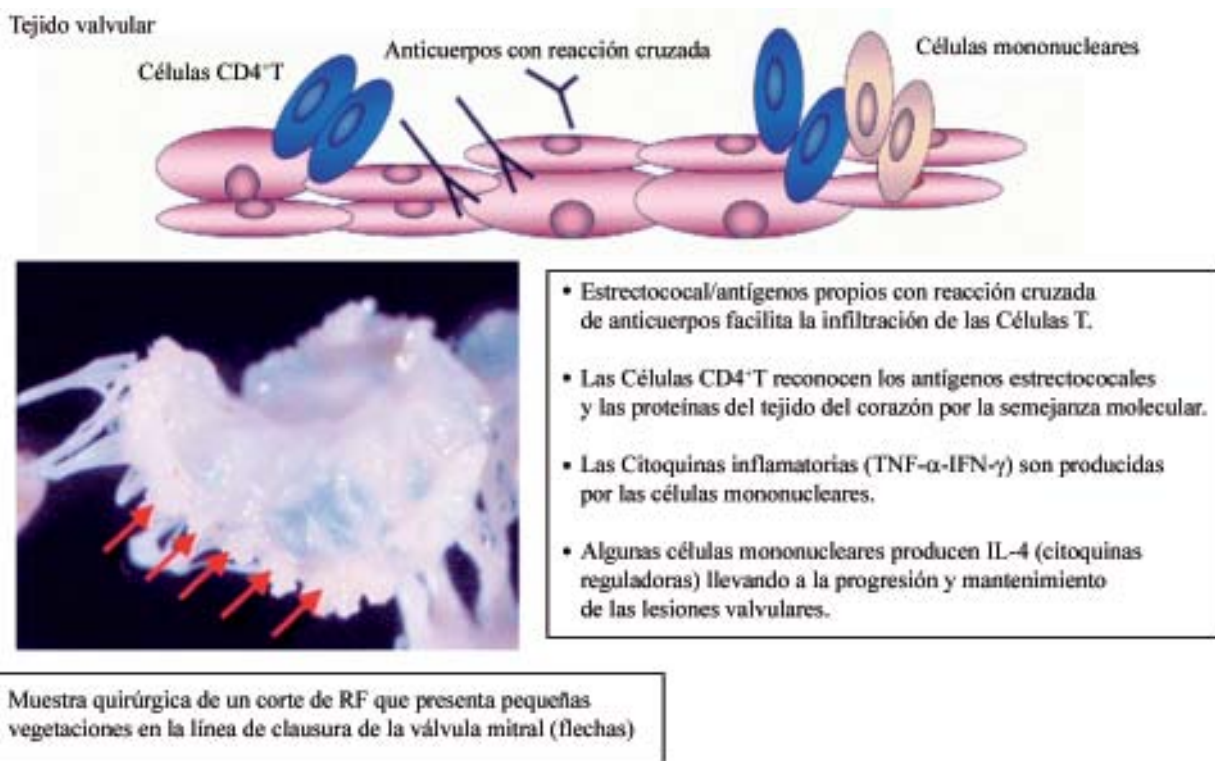


Fig. 112.7. Imitación molecular.

En relación con la influencia genética, un aloantígeno específico está presente en la superficie de los linfocitos no-T en el 70 al 90 % de los casos reumáticos, pero este valor disminuye a 30 % en los controles no reumáticos. Este marcador es más frecuente en las familias en las que existe un caso de FR. Si estos mecanismos pueden explicar la susceptibilidad genética para desarrollar la FR, permanece aún como hipótesis. Sin embargo, la capacidad de identificar personas susceptibles, es de gran importancia, pues nos permite establecer programas de control para la prevención. Quizás en el futuro, estos individuos serían los primeros en recibir la vacuna antiestreptocócica cuando esté disponible.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Criterios de Jones modificados

Mayores	Menores
Carditis.	Fiebre.
Artritis.	Artralgia.
Eritema marginado.	Reactores de la fase aguda elevados: eritro-PCR.
Nódulos subcutáneos.	PR prolongado por el ECG.
Corea de Sydenhan.	Más

Evidencias de infección por el EGA previas (cultivos, test rápido, títulos de anticuerpos elevados).

Nota: Dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores, más pruebas de una infección previa del EGA indican una elevada posibilidad de FR.

En las 3 categorías especiales que se señalan a continuación, el diagnóstico es aceptado sin los otros criterios.

- Corea de Sydenhan, si se eliminan otras causas.
- El inicio insidioso o de aparición tardía de carditis sin otra explicación.
- Recurrencia reumática: En pacientes con enfermedad cardíaca reumática documentada o FR previa, la presencia de un criterio mayor o fiebre, artralgia, o aumento de los reactantes de la fase aguda, sugiere un diagnóstico presuntivo de recurrencias. Además, se necesitan evidencias de infección previa por el EGA.

Criterios mayores

Carditis. Es la manifestación clínica más grave de la FR, pues es la única que deja secuelas crónicas. Su incidencia es de 40 a 60 %. Se trata de una verdadera pancarditis que toma las tres capas del corazón: epicardio, miocardio y endocardio. Se manifiesta por la aparición de soplos previamente no detectados; el más frecuente es el de la insuficiencia mitral. También puede presentar

un soplo de regurgitación aórtica además del mitral. El diagnóstico de FR en pacientes que tienen solamente un soplo aórtico aislado es dudoso.

Ruidos cardíacos apagados, roce pericárdico y taquicardia son otros signos presentes. La carditis puede ser lo suficiente severa que sería capaz de producir una cardiomegalia importante con insuficiencia cardíaca.

El 20 % de los casos con carditis, pero sin soplos desde el punto de vista clínico, presentan válvulas mitrales con función anormal (regurgitación mitral) por medio del ecocardiograma. Esto explica el hecho de que pacientes que no presentan soplos durante el estado agudo de la FR, tengan una enfermedad oculta que posteriormente se manifestará como una enfermedad cardíaca reumática. También se pueden presentar durante la fase aguda disfunciones valvulares con manifestaciones clínicas o sin ellas.

La carditis reumática aguda es difícil de diagnosticar en pacientes que presenten enfermedad cardíaca reumática previa. El diagnóstico diferencial entre la insuficiencia cardíaca y una recurrencia de carditis aguda, en los pacientes con enfermedad valvular previa es clínicamente muy difícil. Debe destacarse que la endocarditis bacteriana puede presentarse de esta forma.

Artritis. Se trata de una artritis migratoria, que afecta las articulaciones (rodillas, tobillos, codos y muñecas) y no deja secuela.

Está presente entre el 50 y el 70 % de los casos de FR; es una artritis exquisitamente dolorosa, que no soporta el peso de una manta sobre la articulación afectada y que se acompaña de los signos clásicos de la inflamación (dolor, calor, rubor y tumefacción).

Estos pacientes no deben recibir medicamentos antiinflamatorios hasta que las manifestaciones clínicas de la FR estén bien claras. Estos agentes, al igual que los esteroides, hacen desaparecer las manifestaciones de la artritis en la FR en prácticamente horas. En caso de dolor, debe usarse la codeína o analgésicos similares hasta que la artritis se defina por sí misma,

La artritis de la FR puede confundirse con la artritis reactiva posestreptocócica. Esta última es menos severa y raramente migratoria. La relación entre estas dos entidades no está bien establecida y hay confusión en el tratamiento a largo plazo de la artritis reactiva.

Cuando consideremos los criterios de Jones, la artritis no debe confundirse con las artralgias. La primera es objetiva y la segunda subjetiva.

Eritema marginado. Es un rash característico que se localiza preferentemente en el tronco. Ocurre en menos del 10 % de los casos de FR. Se trata de un rash anular, sin prurito, que cambia de lugar con el tiempo. Es infrecuentemente diagnosticado, pues muchos médicos nunca lo han visto. No requiere tratamiento.

Nódulos subcutáneos. También son muy raros. Se trata de nódulos no dolorosos, del tamaño de un chícharo, móviles, que se localizan sobre la superficie de extensión de las articulaciones y se observan sobretudo en los casos crónicos de larga duración.

Corea de Sydenhan. Este criterio mayor difiere de los anteriores y es que sigue a un período latente algunas veces de varios meses.

Las manifestaciones coreoatéticas y la labilidad emocional que presentan estos niños con corea de Sydenhan (CS) son muy diferentes a las otras manifestaciones inflamatorias agudas de la FR.

La patogenia de la CS ha sido un enigma por muchos años, pues estos pacientes raramente fallecen. Estudios actuales sugieren reactividad cruzada de los anticuerpos con los epitopes presentes en el núcleo caudado del cerebro (imitación molecular).

La CS puede ser unilateral o bilateral, su severidad varía desde casos muy ligeros, moderados y aún muy severos, llegando a la incapacidad extrema que requiere hospitalización.

Debido al prolongado período latente, los títulos de los anticuerpos al EGA pueden ser muy bajos y el diagnóstico se dificulta. Este se realiza por exclusión.

Se han reportado recurrencias con el embarazo y estudios epidemiológicos realizados señalan que el 40 % desarrollan lesiones valvulares reumáticas décadas después. Debe mantenerse en estos pacientes un monitoreo de su aparato cardiovascular, para identificar la toma cardíaca precozmente. La CS es efectivamente tratada con el haloperidol.

Criterios menores

Los criterios menores incluidos en los criterios de Jones son menos específicos. El más importante es la artralgia. Consiste en la presencia de molestias articulares sin que existan manifestaciones objetivas inflamatorias en el examen físico. Los otros signos menores incluyen la fiebre, los reactantes de la fase aguda y el PR prolongado.

Una actualización de los criterios de Jones en 1992 indica, que es necesario para el diagnóstico la presencia del estreptococo del grupo A en el cultivo nasofaríngeo, una prueba de diagnóstico rápido positiva o la presencia de anticuerpos antiestreptococos. Sin prueba de infección previa por el EGA no se puede establecer el diagnóstico de FR.

DIAGNÓSTICO

No hay prueba de laboratorio específica para el diagnóstico de FR. No es raro que los médicos interpreten los títulos antiestreptococos como patognomónico de la FR. Los pacientes en que se sospeche la presencia de FR o de una recurrencia, debe indicarse siempre un cultivo de la faringe. Por lo menos el 50 % es positivo, pero si el primero es negativo debe ser repetido.

Las pruebas de diagnóstico rápido son ampliamente indicadas. La presencia de una prueba positiva es casi siempre indicativa de la presencia del EGA, una prueba negativa no elimina la FR y debe indicarse el cultivo faríngeo, pues la especificidad de esta pruebas es mucho más segura que su sensibilidad.

Los títulos de los anticuerpos antiestreptolisinas, tales como la estreptolisina-0 (TASO) y la Dnasa B son de valor para confirmar que el paciente presentó una infección previa por el EGA. La presencia de un aumento del título o más significativo, el aumento marcado del título en un período de 4 a 6 semanas es indicativo de infección previa. El 80 % de los pacientes con FR, pueden tener títulos elevados de TASO en el momento de su presentación. Si además se añaden otras pruebas como la antiDnasa B y la antihialuronidasas positivas este porcentaje se eleva a 95 %.

La presencia en el ECG de un PR prolongado es importante como punto de orientación hacia la carditis, pero se trata de un signo no específico que puede ser debido a otras causas.

Los reactantes de la fase aguda (eritro y la PCR) suelen estar elevadas en el comienzo del episodio agudo. Sin embargo, estas pruebas son inespecíficas.

La radiografía de tórax no presenta alteraciones específicas, pero pueden ser útiles para el diagnóstico de la cardiomegalia y de ayuda para el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca.

La ecocardiografía es una indicación obligada en los pacientes con FR, pues detecta el 20 % de las lesiones valvulares que no tienen expresión clínica.

COMPLICACIONES

La complicación más importante es el desarrollo de la cardiopatía reumática valvular. La válvula mitral es la más afectada, pero también pueden hacerlo, la aorta y la tricúspides. Lo habitual es que esta última válvula se afecte cuando esté presente la hipertensión pulmonar.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la FR debe cumplir los siguientes propósitos.

- El tratamiento de la infección por el EGA. Todo paciente sospechoso de presentar una FR debe ser tratado como si presentara una infección aguda por el EGA en el TRS (ver Tratamiento de la faringitis aguda por el EGA).
- El segundo grupo de medicamentos sería el empleo de las drogas antiinflamatorias. En los pacientes con carditis reumática ninguna de estas drogas previene el desarrollo de las lesiones valvulares. Los casos con carditis, pero sin insuficiencia cardíaca, deben ser tratadas con salicilatos a las dosis que mantengan niveles entre 15 a 20 mg/dL hasta que se normalice la eritrosedimentación.

- En los pacientes con insuficiencia cardíaca deben emplearse cursos de esteroides cortos (2 a 4 semanas). No hay pruebas por medio de estudios controlados que indiquen que los esteroides reduzcan la incidencia de la enfermedad reumática valvular.
- En los casos con insuficiencia cardíaca congestiva, debe consultarse el tema (ICC).
- El reposo en cama solo debe indicarse en presencia de ICC.

Tratamiento preventivo

- La prevención de la fiebre reumática (prevención primaria) es el tratamiento indicado en la faringitis aguda por la infección por el EGA.
- El tratamiento de la reinfección (prevención secundaria). El método más efectivo para esta prevención en la inyección i.m. de la penicilina G, benzatínica. Dosis: 1 200 000 U cada 4 semanas. Es más efectiva cuando se administra cada 3 semanas y se emplea en los pacientes con alto riesgo de recurrencias.
- La penicilina V por vía oral y en el caso de alergia a la penicilina, la sulfadiacina oral puede ser administrada diariamente. El incumplimiento de este método de prevención secundaria, hace que el método que utiliza la penicilina benzatínica sea el más seguro y adecuado. En los pacientes alérgicos a la sulfas puede usarse la eritromicina.
- La duración de la profilaxis secundaria es variable. El riesgo de recurrencias es mucho mayor durante los primeros 5 años después del primer ataque, este es el momento más importante para mantener la prevención secundaria. También deben tenerse en cuenta otros factores como serían, las condiciones de vida (agrupaciones de personas) y sobre todo la presencia de enfermedad cardíaca valvular. Debido a que los ataques de FR tienden a ser similares al ataque inicial, los pacientes con enfermedad cardíaca reumática generalmente requieren el tratamiento preventivo de por vida.

Duración de la profilaxis en los pacientes que han tenido una FR (Recomendaciones de la Asociación Americana de Cardiología)

Categoría	Duración
Fiebre reumática sin carditis	5 años o hasta la edad de 21 años
Fiebre reumática con carditis, pero sin daño cardíaco residual (por el ecocardiograma)	10 años o bien hasta la adultez.
Fiebre reumática con carditis y daño cardíaco residual	Por lo menos 10 años desde el último episodio y hasta la edad de 40 años, a veces toda la vida

Quimioprofilaxis de las recurrencias

Droga	Dosis	Ruta
Penicilina Intramuscular benzatínica G	1 200 000 U/4 semanas.	
Penicilina V Oral	250 mg/dos veces/un día.	
Sulfadiacina/sulfisoxazole	0,5 g/una vez al día en los pacientes con <27 kg (60 lb) 1.0 g/una vez al día en los pacientes con >27 kg (60 lb)	Oral
Para los pacientes alérgicos a la penicilina o sulfadiacina.		
Eritromicina	250 mg dos veces al día	Oral

Infecciones por otros estreptococos

CAUSA

El genus estreptococos comprende más de 30 especies, los más frecuentes son los grupos A y B. El grupo de los estreptococos β hemolíticos de la C a la H y de la K a la O y el *Streptococo viridans* también causan infecciones en los humanos.

Los gérmenes aislados más frecuentemente, pertenecen a los estreptococos del grupo C y G y los enterococos (hasta recientemente clasificados entre los estreptococos del grupo D, es ahora un grupo separado).

Las especies más comunes de los enterococos son: *Enterococo faecalis* y *Enterococo faecium*.

Los estreptococos pertenecientes a los grupos D, F, H y K son también patógenos aunque con menor frecuencia.

Los estreptococos no agrupados, tales como el *Streptococo viridans* y el *Streptococo anaerobio* pueden también causar estas infecciones.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estreptococos de los grupos C, F y G son habitantes comunes de la piel, los del grupo C, D, F, H y K colonizan la orofaringe; los del grupo D, F y G y los enterococos colonizan en el aparato digestivo; y los grupos C, D, F y G y los enterococos son habitantes habituales de la vagina y el periné.

Todos estos gérmenes están asociados con infecciones nosocomiales y/o invasivas en los recién nacidos, niños mayores y los adultos.

El grupo C es el más común y la mayoría de estos casos han tenido contacto con animales.

Los estreptococos C y G producen una faringitis similar a la del estreptococo A, así como también faringitis epidémicas transmitidas por alimentos contaminados (leche no pasteurizada). El grupo G en raros casos se ha asociado a infecciones similares a las producidas por estreptococo B y al síndrome de *shock* tóxico.

Los enterococos

Largamente considerados como estreptococos han sido reclasificados en un propio género *Enterococcus*. Del 80 al 85 % de estas infecciones son causadas por *E. faecalis* (EF) y *E. faecium*, pero *E. durans*, *E. avium* y otras especies pueden causar enfermedad en los humanos. Son distinguibles morfológicamente del estreptococo e inmunológicamente similar a los miembros del grupo D, el enterococo es metabólicamente único por su habilidad a resistir el calor, la bilis y el ClNa al 6,5 %. Todo lo contrario a los estreptococos, el enterococo es uniformemente resistente a la penicilina. Son gérmenes grampositivos, coagulasa negativo y anaerobios facultativos. Es habitante normal de los aparatos intestinal y urinario, pero también puede colonizar las secreciones nasales, las placas dentales, el aparato respiratorio superior, la piel y la vagina. El *E. faecalis* es el responsable del 80 al 90 % de las colonizaciones, e infecta de persona a persona, o por contaminación de instrumentos quirúrgicos; puede presentarse en los servicios de recién nacidos y en las unidades de cuidados intensivos. *E. faecalis* produce del 80 al 90 % de las infecciones nosocomiales y *E. faecium* del 5 al 10 %, este germen es el responsable de la emergencia de cepas resistentes a la vancomicina.

PATOGENIA

La primera razón por la que el EF ha emergido como un patógeno humano mayor es que este organismo es resistente a la mayoría de los antibióticos. Es intrínsecamente resistente a la penicilina, pues ellos tienen una proteína única de unión con la penicilina que permite la síntesis de la pared, aún en presencia de los β lactamasas. Además, han sido reconocidos enterococos que producen β lactamasa, aunque estas cepas son poco frecuentes actualmente, pero podrían causar problemas en el futuro. El enterococo puede demostrar bajo nivel de resistencia a los aminoglicósidos, pero terapia sinérgica con la penicilina con un aminoglicósido ha sido útil con algunas cepas. Sin embargo, altos niveles de resistencia a los aminoglicósidos (estreptomina y gentamicina), han emergido durante los 20 años pasados. Más recientemente enterococos resistentes a la vancomicina (ERV) han sido reconocidos en infecciones nosocomiales. Los ERV colonizan el aparato gastrointestinal y la piel, que precede a la infección. La colonización y la infección se adquiere en los hospitales, sobre todo en casos de larga hospitalización, o asociados a infecciones severas, o en pacientes tratados previamente con múltiples antibióticos. Los antibióticos activos contra los anaerobios promueven su colonización en el aparato intestinal. El ERV es trans-

portado frecuentemente por el personal médico y puede diseminarse de paciente a paciente. Estas infecciones tienen una mortalidad del 45 %.

La transmisión intraparto probablemente sea la responsable de muchos casos de infección neonatal.

La contaminación ambiental y la transmisión por medio de las manos del personal de salud pueden ser causa de las infecciones nosocomiales o adquiridas.

El período de incubación y la comunicabilidad se desconocen.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El enterococo solo o acompañado con otros gérmenes entéricos son causa frecuente de infecciones del aparato urinario, infecciones de heridas, peritonitis y abscesos intraabdominales. Es una causa prominente de bacteriemia que se origina frecuentemente de un foco del aparato urinario y el abdomen.

La mayoría de los casos se presentan en los niños menores de 1 año y la cuarta parte en los menores de 2 meses. Estos casos tienen una condición o poseen focos previos asociados; los más frecuentes son las inmunodeficiencias congénitas y adquiridas, catéteres intravenosos centrales, obstrucción intestinal, enteritis necrotizante, apendicitis, gastroenteritis, neutropenia, citostáticos, cardiopatías congénitas, quemaduras y obstrucción de las vías urinarias.

El enterococo en el recién nacido se comporta igual que el estreptococo B en dos formas clínicas. La infección precoz (<7 días) imita el estreptococo B, pero más moderada. Suele presentarse en los recién nacidos sanos. La infección tardía (>7 días) está asociada con factores de riesgo (prematuridad, catéteres intravenosos y uretrales, enteritis necrotizante y procedimientos quirúrgicos abdominales). Los síntomas son más severos: apnea, bradicardia, deterioro de la función respiratoria.

La mortalidad de la forma precoz suele ser de 6 % y la forma tardía de 15 %.

En los niños mayores son responsables del 15 % de las infecciones urinarias asociadas a los riesgos del catéter; también está presente y ha sido aislado en la cavidad abdominal después de la perforación visceral o de la cirugía abdominal. Se asocia con menos frecuencia a bacteriemia, sepsis y endocarditis.

Los principales síntomas de presentación son: infecciones respiratorias altas y bajas, infección urinaria, endocarditis e infecciones del SNC.

DIAGNÓSTICO

El examen microscópico de los líquidos que ordinariamente son estériles, puede ayudar en la identificación de las infecciones por cocos grampositivos. El diagnóstico definitivo se realiza por medio de los cultivos de la bacteria y su identificación serológica utilizando los antisueros específicos.

La sensibilidad de los enterococos a los antibióticos es de gran valor para identificar la susceptibilidad a la

ampicilina, vancomicina, al igual que a la gentamicina por su acción sinérgica.

TRATAMIENTO

El enterococo no es susceptible a las cefalosporinas y cada día se reportan nuevas cepas resistentes a la ampicilina y la vancomicina.

En las formas invasivas de los enterococos en las que se incluyen la meningitis y la endocarditis, el tratamiento debe iniciarse con ampicilina o vancomicina asociada con la gentamicina por su acción sinérgica y bactericida, y esperar el resultado de las pruebas de susceptibilidad in vitro para la selección de la combinación adecuada.

La combinación puede ser el tratamiento ideal de las infecciones severas por los estreptococos de los grupos C, F y G.

Para los otros grupos de estreptococos, la penicilina o la ampicilina solas son efectivos.

Los pacientes con enfermedades valvulares congénitas o adquiridas deben recibir tratamiento profiláctico para prevenir la endocarditis, después de las extracciones dentarias u otros procedimientos quirúrgicos.

Cuando se emplee la vancomicina debe asociarse a un aminoglicósido, pues ella aisladamente es bacteriostática.

En casos severos resistentes a la vancomicina, el quinupristin-dalfopristin (Synercid) es efectivo para *E. faecium* y no para *E. faecalis* (in vitro), por lo que no se debe usar solo. El linezolid y el oxazolidine que actúan

inhibiendo la síntesis proteica, es bacteriostático contra *E. faecium* y *E. faecalis* con un rate de respuesta de más del 90 % incluyendo las bacteriemias y la sepsis.

Deben ser retirados los catéteres infectados, y los cuerpos extraños y los drenajes de focos sépticos deben ser revisados.

La vigilancia extrema, las medidas de control de la infección y el prudente uso de la vancomicina deben ser actualizados.

La infección sigue a la colonización por el ERV preferentemente en el aparato digestivo. La colonización asintomática puede durar largos períodos y servir como reservorio para la transmisión del ERV. Son factores de riesgo las unidades de cuidados intensivos, los servicios de hemooncología, así como las unidades de trasplante de órganos.

La clínica Mayo de Estados Unidos, define la eliminación de la colonización por medio de los cultivos rectales realizados cada 7 días, pues la descolonización espontánea es de solo el 34 % en los pacientes transplantados.

Esta colonización espontánea ocurre infrecuentemente y no se ha conseguido un método efectivo para su eliminación. ERV es capaz de tener una estadía mayor de 7 días en el ambiente hospitalario y es transportado por medio de las manos a lugares distantes. Este germen ha sido aislado en todos los lugares y objetos en el hospital, incluyendo los monitores (Cuadro 112.5).

Cuadro 112.5. Relaciones de los estreptococos identificados en los grupos de Lancefield y las reacciones hemolíticas, con los sitios de colonización y las enfermedades.

	Estrep.grupo-A Estrep.piogeno.	Estrep. grupo-B Estrep. agalactia	Otros estrep. β-hemolíticos	Enterococos spp.	Streptococcus viridans.
Hemolisis	β hemolítico	β hemolítico	β hemolítico	α-β-γ	α hemolítico
G.Lancefield.	Grupo-A	Grupo-B	Grupo-C-H,K-0		
Especies-cepas.	M, T tipos (80)	Serotipos (7)		<i>S. faecalis</i> . <i>S. faecium</i> , otros.	Bovis, Mitis, Mutan. Sanguis
Flora normal	Faringe -piel	Aparatos G.I. y G.U.	Faringe- piel y G.I y G.U.	Aparatos G.I. y l G.U.	Faringe -nariz Piel y aparato GU
Enfermedades humanas comunes	Faringitis Amigdalitis Erisipelas Septicemia Impétigo Infección heridas Fasciitis necrotic. Celulitis necrotic. Meningitis Neumonía Escarlatina S:S. T.E. F. reumática Nefritis aguda	Sepsis puerperal Corioamnionitis Endocarditis Sepsis neonatal Meningitis Osteomielitis Neumonía	Infección heridas Sepsis puerperal Celulitis Sinusitis Endocarditis Abscesos cerebro Sepsis Inf.nosocomiales oportunistas	Endocarditis Inf, urinarias Inf,aparato biliar Peritonitis Heridas infectadas	Endocarditis Infecciones por mordidas humanas

α = hemólisis parcial. β = hemólisis completa. γ = no hemólisis.

La infección por estreptococos del grupo B en la perspectiva del pediatra

Las infecciones por el estreptococo del grupo B (EGB), conocido también como *Streptococcus agalactiae*, son un ejemplo de los cambios que se han producido en el ámbito epidemiológico de las infecciones pediátricas tanto en Cuba como en muchos países desarrollados de Norteamérica y Europa. Aunque clínicamente se considera al EGB como un agente patógeno neonatal, no deja de ser también un microorganismo que origina infecciones graves en pacientes más allá del período neonatal. Además, en la práctica clínica el pediatra enfrenta al recién nacido (RN) egresado de la maternidad que puede ser portador de una infección ocasionada por esta bacteria, factor que debe tener en cuenta para un mejor cuidado del paciente.

Aspectos microbiológicos

Los EGB son bacterias grampositivas encapsuladas, que a la observación microscópica aparecen como diplococos o formando cadenas cortas. La ubicación de estos estreptococos en el grupo B de la clasificación de Lancefield depende del antígeno de carbohidrato de la pared celular conteniendo ramnosa, lo que es común a todos los estreptococos de este grupo aunque, por otro lado, el polisacárido capsular tipo específico que contiene ácido siálico, los distingue serológicamente en distintas cepas o serotipos. Se han descrito varios serotipos de EGB que son: Ia, Ib, Ia/c, II, III, IV, V, VI, VII, VIII y algunos no tipificables. Si bien los serotipos Ia y III son los señalados con más frecuencia en los aislamientos clínicos, *Hickman y cols.* en un estudio en el que se determinó en estado de colonización por EGB en mujeres embarazadas y sus hijos, apuntan como hallazgo interesante que hay cambios epidemiológicos en la distribución de serotipos de EGB con incremento del serotipo V. Asimismo *Andrews y cols.* en un estudio de vigilancia epidemiológica demostraron que el incremento de la presencia del serotipo V tuvo una distribución geográfica di-

ferente, y se encontró con mayor frecuencia en Estados Unidos en comparación con Latinoamérica.

El hábitat natural del EGB es el recto en todas las personas y la vagina en las mujeres. En los RN y lactantes pequeños se puede encontrar colonizando la piel y las mucosas.

Frecuencia

Desde la década del 70 se comenzó a reportar al EGB como una causa común de sepsis y meningitis neonatal en el mundo. Actualmente se considera que el EGB es el agente bacteriano principal, o que alterna con la *E. coli* en frecuencia como productor de sepsis grave en el período neonatal.

Se calcula que la tasa de infección (de ataque) por EGB de inicio temprano es aproximadamente de 0,44 a 3,7/ 1 000 nacidos vivos.

Más allá del período neonatal disminuye la incidencia de infección ocasionada por EGB, pero se encuentra con cierta frecuencia en los lactantes pequeños portadores de sepsis y de meningitis bacteriana. *Zangwill y cols.* en un estudio de vigilancia activa poblacional realizado durante un año en varias ciudades norteamericanas, encontró 306 casos con infección sistémica por EGB en niños de más de 90 días de edad; de ellos 59 tenían más de 7 días de nacidos. Otra investigación similar en varias áreas de Estados Unidos durante un período de 5 años, detectó hasta 175 niños de 90 días a 14 años de edad con infección por EGB invasiva; de estos 116 (66 %) ocurrieron en pacientes menores de 1 año. Por otro lado, en una casuística que incluyó solo a lactantes atendidos en el servicio de emergencia de un hospital infantil, se identificaron 108 casos con infección por EGB al aislarse este microorganismo en sangre y/o líquido cefalorraquídeo (LCR), entre los cuales 54 (50 %) tenían más de 30 días de edad y 17 (16 %) más de 3 meses (Fig. 112.8).

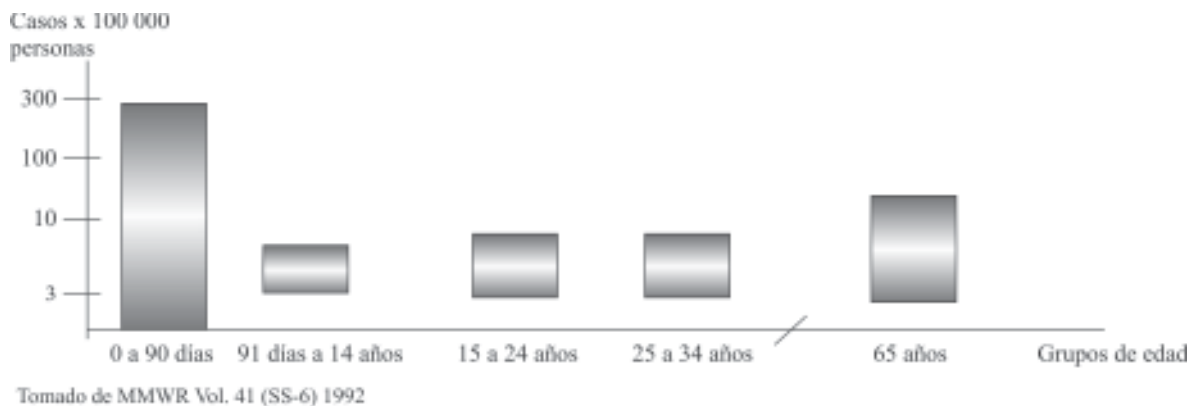


Fig. 112.8. Incidencia de infección por EGB por grupos de edad.

Aspectos epidemiológicos

La infección por EGB se ha clasificado según las características clínicas y epidemiológicas y de acuerdo con el momento de presentación de la infección en las siguientes formas:

- Infección de inicio temprano (IITe): antes de los 7 días de edad.
- Infección de inicio tardío (IITa): entre los 7 y 90 días de edad.
- Infección en la infancia: desde los 91 días a 14 años de edad.
- Infección en el adulto: desde los 15 años o más.

Algunas de estas características clinicoepidemiológicas se han resumido para una apreciación más fácil del pediatra, que le permita el enfrentamiento con pacientes portadores de esta infección en cualquier lugar que realice su práctica asistencial diaria, como se expone en el cuadro 112.7.

Se han señalado distintos factores de riesgo para la infección por EGB, fundamentalmente para la IITe, algunos de los cuales son:

- Edad materna <20 años.
- Raza negra y raza hispana.
- Primiparidad.
- Bacteriuria materna por EGB.
- Tiempo de rotura de membranas ≥ 18 h.
- Fiebre intraparto $\geq 38^\circ\text{C}$.
- Hijo anterior con infección por EGB.
- Corioamnionitis.
- Bajo nivel socioeconómico.
- Madre soltera.
- Prematuridad.
- Gestación múltiple.
- Mayor grado de colonización materna.
- Bajas concentraciones en suero materno de anticuerpos al polisacárido capsular del EGB colonizante.

Son pocos los estudios que han investigado los factores de riesgo para la IITa, pero en un reporte en el cual se determinaron diversos factores obstétricos, neonatales y sociales en 7 condados del área metropolitana de Atlanta, donde se identificaron todos los casos con infección por EGB invasiva, solo se demostró que la edad materna < 20 años y la raza negra fueron los que se mantuvieron asociados a la infección por EGB de inicio tardío por análisis multivariado.

Fisiopatogenia de la infección por EGB

El EGB se puede adquirir por vía vertical intraútero o al paso por el canal del parto, o también por transmisión con la manipulación del niño por la propia madre colonizada, por el personal del cunero u otras personas. La primera condición debe ser la colonización de la piel y las membranas mucosas del aparato respiratorio y gastrointestinal, en lo que puede acontecer una ruptura de las barreras naturales que permiten a la bacteria penetrar al torrente sanguíneo y establecerse una fase inicial de bacteriemia. Si los mecanismos inmunológicos del niño, ya sea por inmunidad pasiva al ser transferidos anticuerpos tipo específicos transplacentariamente de la madre, o bien por la iniciación de una respuesta activa del propio niño, funcionan adecuadamente se puede aclarar esta bacteriemia. Sin embargo, de no ocurrir eso, las bacterias comienzan a replicarse y pueden llevar a producir una infección sistémica o hacer siembra en otros órganos. En la figura 112.9 se expone un esquema resumido de la fisiopatogenia de la infección por EGB.

La mayoría de las infecciones por EGB están presentes dentro de las primeras horas del nacimiento, vinculadas al trabajo de parto y al parto propiamente en la patogénesis de la infección.

La aspiración de líquido amniótico cargado con bacterias, probablemente provea un gran inóculo y el pasaje a través del canal del parto, donde la colonización es prevalente, puede llevar a IITe neonatal.

Cuadro 112.7. Cuadro comparativo de la infección por EGB según el momento de presentación de la infección

	II Te	II Ta
Edad promedio	20 horas	24 días
Incidencia	1.3 - 3.7 x 1000 n.v.	1.0 - 1.7 x 1000 n.v.
Antecedentes de riesgo sepsis perinatal	Común	Infrecuente
Modo de transmisión	Madre - Hijo	Madre, otros adultos, ambiente hospitalario
Presentación clínica más frecuente	Neumonía Bacteriemia Meningitis	Meningitis
Serotipos comunes	I (1a, 1b, 1a/c), II, III	III
Tasa de letalidad	13 % - 37 %	10 % - 15 %

Tomado de Oski: Principles and Practices of Pediatrics⁽¹⁶⁾

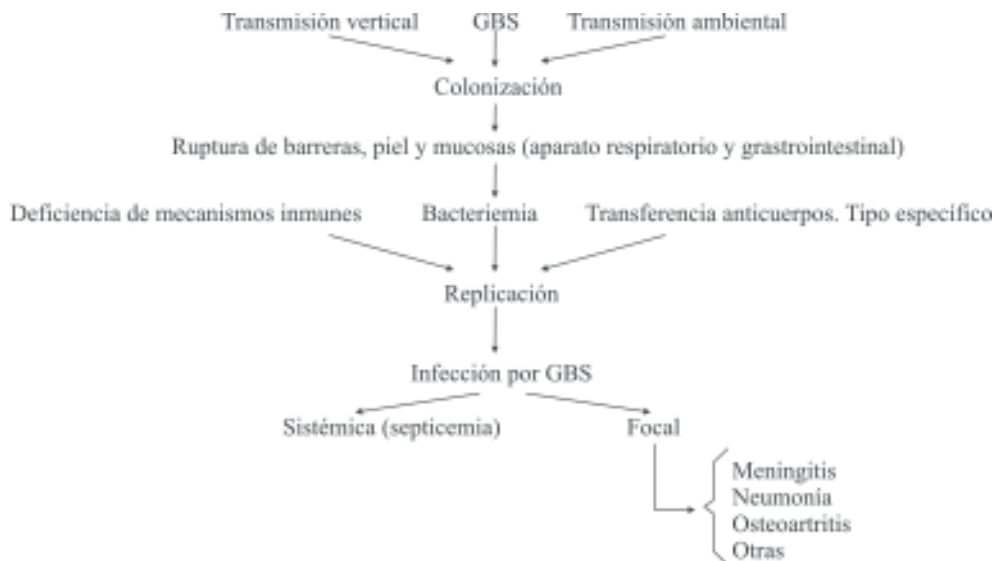


Fig. 112.9. Fisiopatogenia de la infección por EGB

Para la IITa la fisiopatogenia es menos conocida. El niño adquiere el microorganismo por la madre durante el parto, o durante el contacto materno íntimo en los primeros días, o por diseminación nosocomial.

La prevalencia de infecciones por EGB en lactantes durante las primeras 4 a 6 semanas de vida, mientras los anticuerpos derivados placentariamente están aún disponibles, sin un subsecuente incremento en las tasas de infección entre los lactantes mayores, sugiere que la protección inmunológica contra la infección por EGB difiere de la relacionada a otras bacterias encapsuladas (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*). La inmadurez del sistema inmunológico durante los primeros meses de vida puede hacer susceptibles solo a los lactantes más pequeños a la infección invasiva por EGB.

Cuando ocurre la infección por EGB, y se haya iniciado la antibioticoterapia o no, comienza en el RN una cascada de sucesos biológicos y moleculares (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), que trae aparejado alteración de la perfusión, disrupción de la barrera cerebral, edema cerebral, hipertensión intracraneal, daño neurológico y, finalmente, la muerte.

Espectro clínico de la infección por EGB

El espectro clínico de la infección por EGB comienza por la agresión que puede sufrir la madre con corioamnionitis, septicemia y hasta meningoencefalitis (Fig. 112.10).

Las formas clínicas de presentación de la infección por EGB son muy diversas, pero algunos síndromes clínicos predominan según sea la infección de inicio temprano o tardío (Cuadro 112.8).

Con independencia de la diversidad de formas clínicas de la infección por EGB, se ha comprobado que entre el 93 y 95% de los casos con IITe y del 88 al 92 % con IITa cursan con bacteriemia. Ante este amplio diapason del espectro clínico de la infección por EGB hay que incluir a este microorganismo en cualquier tipo de infección severa del RN y el lactante pequeño. Este pensamiento debe prevalecer ante un caso de meningitis en un lactante pequeño en la era actual de disminución de la incidencia de infecciones por *H. influenzae* y *N. meningitidis*, por el empleo de vacunas contra estos microorganismos. En la experiencia en el Servicio de Neonatología del Hospital Pediátrico Universitario "Juan Manuel Márquez", se ha encontrado que en 27 casos de meningitis neonatal en RN de más de 7 días de edad, en 19 (70 %) el agente aislado en LCR y/o sangre fue el EGB.



Fig. 112.10. Secuencia de manifestaciones clínicas

Cuadro 112.8. Formas clínicas de presentación de la infección por EGB

Infección de inicio temprano	Infección de inicio tardío
Síndrome de dificultad respiratoria (Neumonía) 7-55%	Meningitis 17-60%
Sepsis 27-80% Meningitis 6-15%	Sepsis 44-69% Bacteriemia asintomática u oculta 27%
Bacteriemia asintomática u oculta 4-21%	Neumonía 2-26%
Artritis séptica/osteomielitis 2%	Infección del tracto urinario 7%
Infección del tracto urinario 1%	Artritis séptica/osteomielitis 5%
Infección de tejidos blandos 1%	Infección de tejidos blandos 3%

Tomado de: Rodríguez LN, Díaz Álvarez M. Infección por estreptococos del grupo B de inicio tardío en recién nacidos. Trabajo para optar por el título de especialista de I Grado en Neonatología. Ciudad de La Habana, 1998.

DIAGNÓSTICO

- Antecedentes perinatales.
- Manifestaciones perinatales asociadas a infección materna y/o fetal.
 - Factores de riesgo para infección congénita (rotura prematura y/o prolongada de membranas, trabajo de parto prolongado).
 - Resultados de cultivos vaginal y/o rectal positivos a EGB.
 - Resultados de tests de diagnóstico rápido para antígenos positivos a EGB.
- Manifestaciones clínicas del niño.
- Exámenes complementarios:
 - Cultivos de sangre, LCR u otros líquidos corporales positivos a EGB.
 - Los cultivos de piel y mucosas habitualmente solo son indicativos de colonización.
 - El conteo global de leucocitos sanguíneos exhibe con frecuencia leucopenia ($< 5,0/10^9/L$) con neutropenia ($< 1,5/10^9/L$).
 - Proteína C reactiva positiva.
 - Pruebas de detección de antígeno (pruebas de látex) positivos a EGB.

TRATAMIENTO

- Prevención
 - Las medidas de prevención de la infección por EGB se han estudiado ampliamente en lo que se refiere a

la IITE, por lo que las estrategias se ejecutan en los Servicios de Maternidad donde casi siempre intervienen obstetras, perinatólogos y neonatólogos. En virtud de ello, se mencionarán solo algunas de las estrategias que han demostrado tener efectividad en la disminución de las tasas de infección por este microorganismo.

Antibioticoterapia intraparto. Actualmente se recomienda la aplicación de antibióticos intraparto profiláctico a la embarazada con riesgo de contraer infección por EGB con penicilina G o ampicilina. El Centro de Control de Enfermedades de Atlanta publicó los lineamientos para esta intervención siguiendo una de estas dos estrategias:

- Sobre la base de cultivos de pesquisa de portadoras de EGB.
- Sobre la base de factores de riesgo obstétrico.

Con la implementación de las políticas de tratamiento con antibioticoterapia profiláctica intraparto en distintas instituciones, se ha demostrado una notable reducción en las tasas de IITE por EGB.

Antiseptia vaginal. Se ha utilizado la clorohexidina con duchas o embrocaciones vaginales, aunque en un estudio reciente de revisión sistemática se concluye que por los reportes identificados de ensayo clínico no se sostiene su uso como antiséptico profiláctico de rutina.

Vacunación a la gestante. Después de los primeros estudios de ensayo clínico con vacunas con polisacárido capsular de EGB, se comprobó que la respuesta inmunogénica no era muy elevada, por lo que se continuó investigando y se logró fabricar nuevas vacunas de polisacárido capsular de EGB combinadas con toxoide, que alcanzaron una respuesta inmunogénica mucho más elevada por sus receptores, además los anticuerpos producidos eran eficaces para eliminar el EGB.

Un inconveniente de estas vacunas es que el polisacárido capsular es de tipo específico y no produce inmunización cruzada de un serotipo de EGB con otro serotipo. En estos momentos, se están fabricando vacunas combinadas que incluyen polisacáridos capsulares de varios serotipos integrados.

Hoy día se considera que la vacunación puede ser el mejor medio contra la carga de enfermedad invasiva por EGB. Sin embargo, no hay aún un uso extendido de la vacunación en la población femenina en etapa fértil o durante el embarazo, por las barreras del temor a las complicaciones.

Antibioticoterapia profiláctica en el RN. Consiste en la administración de penicilina G parenteral a todo RN con factores de riesgo perinatal de infección por

EGB en una sola dosis (50 000 U/kg/dosis). Se ha encontrado que esta medida es capaz de disminuir la tasa de IITE por EGB, pero en un estudio de metaanálisis la administración de penicilina G a los RN (profilaxis posparto) redujo la tasa de ataque por EGB de comienzo temprano, aunque asociada a un incremento de la mortalidad, razón por la que no se recomienda su uso.

- Curativo de la infección

Antibioticoterapia. El antibiótico de elección es la penicilina G o la ampicilina, bien solos o combinados con aminoglucósidos o cefalosporinas de 3ra. generación en un inicio, ante casos con sepsis graves con sospecha de infección por EGB, antes de ser verificados por cultivos. Después de identificado el EGB, se puede dejar la penicilina G solamente o mantener junto con los aminoglucósidos, pues se ha demostrado un efecto sinérgico con ambos antibióticos. Los casos de resistencia a la penicilina G son raros, pero la concentración inhibitoria mínima (CIM) es 4 veces mayor para el EGB que para el estreptococo del grupo A (*S. pyogenes*), por lo que en infecciones graves se recomiendan dosis más elevadas de penicilina G. La duración del tratamiento dependerá de la forma clínica en que se presente la enfermedad (Cuadro 112.9).

Inmunoterapia. Es una modalidad complementaria a la antibioticoterapia. Se han utilizado inmunoglobulinas i. v. estándar, mas los resultados han sido cuestionables o divergentes. La inmunoglobulina i.v. hiperinmune a EGB ha tenido mejores resultados.

Otras modalidades de inmunoterapia utilizadas han sido la transfusión de granulocitos o la administración de factor estimulante del crecimiento de la colonia de granulocitos, en casos con neutropenia y la exsanguinotransfusión.

Otras medidas de sostén. Tratamiento del *shock*, ventiloterapia, cuidado de la hipertensión intracraneal. Hay que prestar mucha atención a estos tres aspectos, pues denotan los problemas o complicaciones a los que están expuestos los niños con infección por EGB y son la expresión de los trastornos fisiopatológicos que se desencadenan en el organismo a partir del inóculo inicial de bacterias y su replicación y la respuesta inflamatoria subsecuente.

Letalidad

En el Servicio de Neonatología del Hospital Pediátrico Universitario "Juan M. Márquez" se atendió entre 1991 y 1998 un total de 52 pacientes con IITA por EGB en diversas formas clínicas de presentación, de los que fallecieron 5 para una tasa de letalidad de 9,6 %. Cuando se analizó la mortalidad por este microorganismo entre RN con meningitis, hubo 5 fallecidos de un total de 19 casos y la tasa de letalidad para meningitis por EGB fue de 26,3 %. De esta manera, no hubo fallecidos entre las otras formas clínicas de presentación de la IITA por EGB, lo cual destaca que la meningitis tiene mal pronóstico de evolución, tanto por la supervivencia como por las secuelas neurológicas que deja cuando ocurre en un período tan temprano de la vida.

Lepra

La lepra es una enfermedad crónica producida por el *Mycobacterium leprae* (ML) y a la respuesta inmune al germen por el hospedero. Los órganos más prominentes afectados son la piel y el sistema nervioso periférico (SNP); pero el aparato respiratorio superior, los testículos y los ojos son también relativamente afectados. Incluye una gran diversidad de síndromes clínicos que expresan la respuesta inmune de tipo celular al

Cuadro 112.9. Régimen de tratamiento antibiótico recomendado para infección por GBS

Presentación clínica	Antibióticos	Dosis(kg/día)	Duración (días)
Meningitis	Penicilina G o Ampicilina + Aminoglucósidos o Cefalosporinas 3ra generación	300 000 U 300 mg	14 - 21 (*)
Bacteriemia, infecciones de tejidos blandos, neumonía	Penicilina G	150 000 - 200 000 U	10
Artritis	Penicilina G	200 000 U	14 - 21
Osteoporosis	Penicilina G	200 000 U	
	Penicilina G	300 000 U - 400 000 U	Más de 28

(*) Si hay ventriculitis extender a 21 - 28 días

Tomado de Oski: Principles and Practice of Pediatrics⁽¹⁷⁾

ML y a su tropismo, con predilección por los nervios periféricos. Los dos polos del amplio espectro clínico de la lepra son, la lepra tuberculoide y la lepromatosa.

CAUSA

La lepra es causada por el ML que es un bacilo acidorresistente perteneciente a la familia de las *Mycobacterias*, obligado intracelular y grampositivo. Tiene un ritmo de crecimiento excesivamente lento, lo que hace que su período de incubación sea muy prolongado.

EPIDEMIOLOGÍA

La OMS estima que aproximadamente 1,6 billones de personas viven en regiones donde la prevalencia de la enfermedad excede de 1 caso por cada 1 000 habitantes. El uso de un tratamiento con las multidrogas ha disminuido el estimado de la prevalencia mundial de 10 millones en 1983 a aproximadamente 1,3 millones en 1998. Hay una concentración de casos (83 %) en solo 6 países: India (64 %), Burma, Brasil, Indonesia, Madagascar y Nepal (Fig. 112.11). La lepra se caracteriza por agruparse en limitadas regiones geográficas o en grupos étnicos dentro de los países.

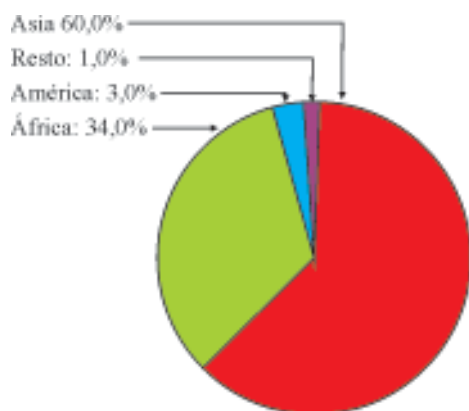


Fig. 112.11. Distribución de la lepra.

El modo de transmisión mayor, es el contacto con humanos no tratados o que tienen una infección multibacilar resistente a las drogas (tipo lepromatosa o límite). Una exposición de larga duración, como los contactos en los hogares es común. Sin embargo, del 70 al 80 % de los casos en las áreas endémicas no tienen historia de exposición en el hogar u otros contactos con casos conocidos o sospechosos de lepra, lo que indica la posibilidad de otras formas de transmisión.

La mayor fuente de material infectado son las secreciones nasales en los pacientes con enfermedad multibacilar no tratadas, en este material, se excretan gran número de micobacterias. Con cada golpe de tos o estornudo los bacilos son disparados en forma de microgotas, también las partículas de polvo contaminadas y que pueden ser inhaladas por las personas sanas. La piel intacta, pero invadida, elimina poca cantidad de ML.

El ML ha sido identificado en el suelo, alrededor de las casas de pacientes leproso, y también hay hechos de que el ML puede permanecer viable por algún tiempo y es posible que el polvo de la casa pueda ser un curso de infección.

La presencia rara de la lepra en niños tan pequeños de solo 3 meses de edad indica que la transmisión intrauterina es posible o que en determinadas ocasiones el período de incubación puede ser mucho más corto. También se han señalado como posibles mecanismos de transmisión, el contacto con la piel infectada, la leche materna contaminada o la picadura de insectos.

El ADN del ML ha sido detectado en el 5 % de los individuos sanos en India e Indonesia, que sugiere que la infección subclínica ocurre más frecuente de lo que se pensaba.

La coinfección con el VIH no modifica sus manifestaciones clínicas; no es considerada como un factor de riesgo para la lepra.

SUSCEPTIBILIDAD

La incidencia y distribución de la lepra es diversa dentro de las regiones endémicas, lo que sugiere que el riesgo de adquirir la enfermedad varía entre los individuos. Así, aunque el bacilo puede ser transmitido fácilmente, el 95 % de las personas que son infectadas nunca desarrollan la enfermedad. La inmunidad mediada por células o la habilidad de las células individuales a resistir la infección, es el mecanismo de protección contra la lepra. La inmunidad mediada por células también determina el tipo de lepra que se desarrollará.

Los factores que influyen en la intensidad de la respuesta inmune celular son: exposición previa a otra micobacteria, el embarazo, la presencia de otras enfermedades y los factores genéticos. Está bien establecida la relación que existe entre la lepra y la tuberculosis (TB). En los lugares donde la incidencia de la TB es marcada, declina la incidencia de la lepra, posiblemente debido a un efecto inmunológico cruzado entre las dos enfermedades. El embarazo puede conducir al desarrollo de enfermedad activa en una mujer ya infectada con el bacilo o la exacerbación y recaída en casos no tratados o tratados inadecuadamente. Esto ocurre debido a los valores elevados de los estrógenos en el embarazo que disminuyen la inmunidad celular.

La infección por el VIH está asociada a una disminución marcada de la inmunidad celular, lo que puede llevar a un aumento en la incidencia de la lepra o al deterioro de los casos existentes.

El período de incubación varía de 1 a varios años, pero como promedio entre 3 y 5 años. El de la forma tuberculoide puede ser más corto.

PATOGENIA

El daño hístico es mediado por varias vías, algunas de las cuales se realiza por la liberación de mediadores humorales de la inflamación (citoquinas) por los linfocitos o macrófagos activados, por la compresión de los nervios, por incremento en el tamaño de los granulomas y por el depósito de los inmunocomplejos. Pueden operar múltiples mecanismos simultáneamente o en forma secuencial.

El sitio de entrada del ML es desconocido. La invasión directa de la piel lesionada se ha pensado que sea la vía más aceptada, pero varios reportes han sugerido que el aparato respiratorio es más importante de lo que se pensaba previamente. También se han señalado la ingestión de leche materna y las picadas de insectos u otros vectores. El crecimiento y la multiplicación de la ML es máxima a la temperatura de 34 a 35°C.

Se considera que la mayoría de las infecciones parecen ser debidas a la transmisión de pacientes lepromatosos no tratados, por medio de contactos prolongados con secreciones nasales con gran carga de bacilos. No se conoce la respuesta inmune durante el período inicial después de la infección, pero las pruebas cutáneas al inicio (reacción de Mitsuda) y los estudios serológicos sugieren que entre el 80 y el 90 % de los infectados desarrollan inmunidad aún sin manifestaciones clínicas. El resto de los pacientes después de un período de incubación prolongado (3 a 5 años), desarrollan las lesiones de piel típicas de la lepra indeterminada.

Estudios en áreas endémicas utilizando el test de PCR identificaron el germen difusamente distribuido en las secreciones nasales en pacientes asintomáticos.

De la mucosa nasal, el ML parece ser transportado por vía hematogena hacia la piel y los nervios periféricos. Utilizando el "armadillo" como modelo para el estudio de la neuritis, se ha identificado la colonización del espacio intraneural, estando disponible para la fagocitosis por las células de Schwann que rodean los axones de los nervios periféricos y por los macrófagos intersticiales. La replicación intracelular del ML continúa en grado variable, en dependencia de la respuesta inmune celular. La unión del ML a las células de Schwann se realiza por medio de receptores que están presentes en la lámina basal (el dominio G de cadena alfa 2 del laminin 2) y el complejo α dystroglican en la membrana basal de estas células. El glicolípido 2 fenólico específico parece ser el ligand que media esta unión. Esta variedad de laminin está limitada a los nervios periféricos y explica el tropismo específico del ML. Una vez colonizada la superficie de los nervios e infectados los macrófagos y las células de Schwann, una vez dentro de la célula, el bacilo replica lentamente (años). En algún momento las células T específicas reconocen la presencia del antígeno

del ML dentro del nervio y se inicia la reacción crónica inflamatoria. La tumefacción dentro del perineurium inflexible del nervio, lleva a la isquemia, daño posterior del nervio y a la fibrosis y muerte de los axones. De esta forma, se producen las lesiones en la piel y los nervios, mediadas por el grado de la respuesta inmune.

El desarrollo clínico de la lepra se clasifica en 5 categorías que están relacionadas con la respuesta inmune celular (eficaz o no) del hospedero.

En la lepra tuberculoide (LT) hay una respuesta vigorosa y específica de la inmunidad celular. En las biopsias están presentes los granulomas estrechamente organizados, compuestos de células epitelioides y linfocitos, pero con escasos o ausentes microorganismos. Los macrófagos cuando están presentes no contienen organismos intracelulares. La caseificación es rara y escasa. En la dermis, se presenta un marcado infiltrado celular con destrucción de las fibras nerviosas cutáneas.

En el otro extremo del espectro está la lepra lepromatosa (LL) en la que está presente una anergia específica y total al ML, identificada por los tests cutáneos y el estudio de la inmunidad celular. Una gran cantidad de anticuerpos circulantes están presentes, pero no confieren inmunidad. El bacilo está presente en cifras enormes en la piel, mucosa nasal y en los nervios periféricos. Hay una bacilemia continua al igual que una invasión bacilar de todos los órganos mayores excepto el SNC. El tejido granulomatoso está pobremente formado y compuesto especialmente por agregados de histiocitos espumosos sueltos. Los macrófagos con bacilos no digeridos son frecuentes. Hay una invasión simétrica y extensa de los nervios periféricos, pero las terminaciones nerviosas cutáneas son generalmente respetadas.

Una población de células T supresoras específicas para el ML está presente en la circulación en los pacientes con LL así como también en los granulomas. Estas células producen también poca cantidad de IL-2 y menos INF γ después de la estimulación con los antígenos del ML, que las células T supresora de los pacientes con LT y los casos normales.

INMUNOLOGÍA

Las manifestaciones clínicas de la infección intracelular por el ML, están íntimamente relacionadas con el estado inmunológico del paciente, principalmente con la inmunidad celular y dentro de ella por el linfocito CD4+.

La respuesta inmune a las micobacterias está marcadamente disminuida si el hospedero no produce interferon gamma (INF γ) ni el factor de necrosis tisular (FNT), pero sobre todo el primero, pues en su ausencia no se puede activar el macrófago y destruir la bacteria.

Los linfocitos T-CD4+ tienen dos subpoblaciones de células con distinto patrón de producción de citoquinas. Estas dos subpoblaciones son los linfocitos Th-1 y los Th-2.

La respuesta de la inmunidad celular a la infección por el ML, depende del tipo de respuesta elaborada por el linfocito Th. Si la respuesta es mediada por el patrón de citoquinas del linfocito Th-tipo-1 (INF γ y el FNT) la infección se controla o se desarrolla la llamada lepra tuberculoide, con muy poco número de bacilos y un patrón histológico granulomatoso. Si la respuesta sigue los patrones de citoquinas del linfocito Th-tipo-2 (interleuquinas 4,5,6,9,10 y 13), pero principalmente el interleuquin 4 que inhibe la producción del INF γ , se desarrolla el tipo de lepra lepromatosa con un elevado contenido de bacilos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síndromes clínicos de la lepra representan una imagen que refleja la respuesta de la inmunidad celular a la infección por el ML.

Lepra indeterminada (LI). Es la forma clínica detectable al inicio de la infección. Se observa solo en el 10 al 20 % de los casos, es un estado a través del cual muchos pacientes con lepra avanzada han pasado. Se manifiesta por una mácula hipopigmentada simple de 2 a 4 cm de diámetro con bordes pobremente definidos, pero sin induración ni eritema. La anestesia es mínima o ausente, sobre todo en las lesiones de la cara. Los estudios histológicos presentan granulomas, pero los bacilos son raramente demostrables y no es distintiva; el diagnóstico se hace por exclusión de otras afecciones de la piel (niños) en contacto con pacientes leprosos. Del 50 al 75 % de los pacientes con LI las lesiones curan espontáneamente y el resto progresan a una de las formas clásicas.

Lepra tuberculoide. Generalmente aparece una sola lesión grande en la piel, que se caracteriza por tener un tamaño de 10 cm como promedio, de bordes bien delimitados, elevados y eritematoso. El centro de la lesión es plano, atrófico, hipopigmentado y anestésico. En raras ocasiones pueden presentarse varias lesiones, pero no suelen pasar de 4 como máximo. En la LT sin tratamiento, la lesión de la piel tiende a aumentar lentamente, pero existen casos bien documentados de resolución espontánea. Con el tratamiento, la lesión se hace plana con hipopigmentación y se presenta un anillo de hiperpigmentación posinflamatoria. Una marcada mejoría se presenta dentro del 1er. o 2do. mes de iniciado el tratamiento, pero una completa resolución no se presenta hasta los 8 a 12 meses.

El nervio superficial más próximo suele estar notablemente engrosado, los más frecuentes son: el cubital, el tibial posterior y la rama auricular del plexo cervical superficial. La palpación de engrosamientos nodulares o en forma fusiforme tiene mayor valor diagnóstico que el engrosamiento difuso. La pérdida de los folículos pilosos, glándulas sudoríparas, los receptores nerviosos cutáneos y la sensibilidad en el centro de la lesión, son irreversibles.

Existe una forma de lepra tuberculoide (la neural pura) que produce una mononeuropatía sensorial pura o

combinada (motor-sensorial) con importante engrosamiento del nervio, sin lesiones en la piel. Se trata de una forma clínica muy rara. Es importante para el diagnóstico identificar el engrosamiento nodular o fusiforme del nervio palpable.

Tipo lepromatosa. Al inicio se presentan lesiones numerosas confluentes, simétricas en la piel, mal definidas, hipopigmentadas o máculas eritematosas que progresan a pápulas, nódulos o placas, con aparición tardía de la hipoestesia. También puede presentarse infiltración de la dermis en la cara, manos y piel, distribuidas de forma bilateral y simétrica, que se presentan sin las lesiones maculopapulosas precedentes. Como consecuencia del engrosamiento e infiltración difusa de la piel, la cara adquiere un aspecto característico (fase leonina), acompañada de pérdida de las cejas y distorsión de los lóbulos de las orejas. La anestesia en las lesiones es inexistente o leve, pero se puede presentar una neuropatía sensitiva periférica simétrica. Se puede presentar la infiltración del testículo con azospermia, esterilidad y ginecomastia en los adultos, pero no en los niños.

Algunos pacientes desarrollan una glomerulonefritis por inmunocomplejos.

La inmunidad celular específica para el ML está marcadamente afectada, pero la respuesta a los antígenos derivados del ML valorados por los anticuerpos séricos puede ocurrir o los títulos de anticuerpos no específicos como el factor reumatoideo o las pruebas no treponémicas para la sífilis, pueden estar elevados. En la LL la respuesta al tratamiento en los inicios puede ser encomiástica, pero después se hace muy lenta (2 a 5 años) para que se presente una mejoría. En la LL verdadera, la anergia específica a los bacilos persiste a pesar del tratamiento, haciendo al paciente teóricamente susceptible a las recaídas aún en caso de que persista un solo bacilo viable al final del tratamiento.

Tipo lepra limítrofe (dimórfica). A diferencia de los tipos anteriores, los criterios no siguen modelos estables. Los factores bacterianos y los del hospedero, pueden desplazar el cuadro clínico hacia una forma tuberculoide menos grave o hacia una forma lepromatosa más grave:

- Lepra tuberculoide limítrofe en la cual las lesiones son más numerosas, pero de menor tamaño que las de LT, también son menos limitadas y la anestesia es menor. Pueden tener lesiones pequeñas satélites alrededor de viejas lesiones y las lesiones son menos distintivas. Se identifican 2 o más nervios superficiales engrosados.
- La lepra limítrofe en la cual las lesiones son numerosas y de aspecto más heterogéneo, confluentes y en ocasiones en forma de placas y la hiperestesia es común, los bordes son mal definidos y el anillo eritematoso disminuye. Puede haber anestesia, pero la hiperestesia es más frecuente. Los nervios están

ligeramente o moderadamente engrosados, pero la neuropatía no es frecuente.

- Lepra lepromatosa limítrofe en la que se presentan grandes grupos de lesiones asimétricas de aspecto heterogéneo. Pueden coexistir máculas, pápulas y nódulos. La anestesia es moderada y la respuesta al tratamiento inicial es dramática, los nódulos y las placas se aplanan en 2 ó 3 meses y si el tratamiento continúa las lesiones se hacen máculas casi invisibles.

En el curso de la lepra se van a presentar consecuencias relacionadas con las reacciones inmunes y la invasión de los nervios periféricos con la anestesia resultante. Esto lleva a sufrir traumas repetidos no reconocidos, ulceraciones, fracturas y reabsorción de hueso (Fig. 112.12).

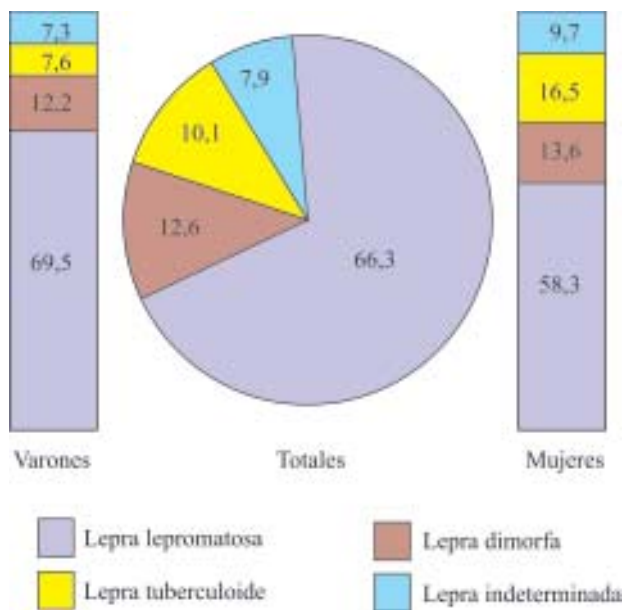


Fig. 112.12. Porcentaje de los tipos de la lepra según el sexo.

ESTADOS DE REACCIÓN

Las exacerbaciones clínicas agudas en el curso de la lepra son frecuentes y se cree que están relacionadas con cambios agudos, abruptos, en el balance inmunológico (bacilo-huésped). Se han descrito tres variantes. Suelen presentarse en ausencia o durante los años iniciales del tratamiento. El 30 % de los pacientes que reciben tratamiento efectivo desarrollan reacciones y si no se tratan adecuadamente pueden resultar en deformidades y mutilaciones.

Reacción tipo-2. El eritema nodoso lepromatoso. Es más frecuente en la forma de LL y en el 25 al 40 % de la LL limítrofe como una reacción inflamatoria sistémica a los depósitos de los inmunocomplejos extravasculares. Se caracteriza por la presencia de pápulas o nódulos dérmicos rojos dolorosos parecidos

clínicamente al eritema nodoso, constituyen el sello característico de este síndrome y se desarrollan en pocas horas y duran pocos días. Se acompaña de fiebre elevada, poliartalgias migratorias, tumefacción glandular sensibles o esplenomegalia, orquitis e iridociclitis y más raramente nefritis y se puede identificar aumento en la actividad de las lesiones cutáneas preexistentes. Están presente inmunocomplejos circulantes o hísticos. Sin embargo, el mecanismo parece estar relacionado con una activación de los linfocitos T-helper. Hay una tendencia marcada a las recurrencias y tiende a complicarse con amiloidosis y falla renal si el tratamiento no es el indicado (Fig. 112.13).



Fig. 112.13. Eritema nodoso.

Reacción tipo-1. Reacción de inversión. Se identifica sobre todo en los casos de lepra limítrofe y resulta de un aumento súbito en la efectividad de la inmunidad celular en respuesta a los antígenos del ML en la dermis y en las células de Schwann. Los síntomas principales son: aumento brusco de la sensibilidad e infiltración de las lesiones cutáneas y nerviosas previas, y el desarrollo de nuevas lesiones que pueden ulcerarse con formación de escaras. La fiebre y los síntomas sistémicos son poco frecuentes, pero la neuritis aguda se puede presentar como un episodio severo y doloroso, o como una forma insidiosa no dolorosa, que llevan a lesiones neurológicas irreversibles si no se tratan con urgencia. Las reacciones de inversión posiblemente representan la única urgencia médica en el curso de la lepra. El factor desencadenante es una marcada respuesta en forma brusca de la inmunidad celular, que conduce a la destrucción rápida de los bacilos en las vainas nerviosas. Se debe recomendar a los pacientes que asistan al médico lo más rápido posible.

Fenómeno de Lucio. Es una vasculitis cutánea necrótica grave y poco frecuente.

DIAGNÓSTICO

El examen histopatológico por un especialista experimentado es el mejor método para el diagnóstico y la base de la clasificación de la lepra. Una buena biopsia de piel de una lesión activa (coloreada con una coloración estándar histológica y una coloración ácido-resistente, Fite-Faraco), es el proceder mayor para el diagnóstico y la clasificación de la lepra. También debe realizarse un test de cortar la piel (hendir), para identificar si presenta una infección paucibacilar o multibacilar. Los bacilos ácido-resistentes son raramente hallados en los pacientes con lepra indeterminada, por lo que el diagnóstico en estos casos se debe apoyar en el cuadro clínico y la presencia de los granulomas típicos en la dermis. El bacilo puede encontrarse en láminas de muestras o en las biopsias hísticas. El organismo no ha sido cultivado con buen éxito *in vitro*. La prueba de la inoculación al ratón (salteador de caminos) que se emplea para determinar la resistencia a las drogas, solo se realiza en los laboratorios especializados y los resultados requieren un período de por lo menos 6 meses. Clínicamente, la demostración de la morfología normal del bacilo (bacilos coloreados sólidamente y su cápsula por medio de los colorantes ácido-resistentes), a pesar de un tratamiento adecuado, sugiere la posibilidad de resistencia a las drogas e indica la necesidad de un cambio en el tratamiento.

La lepromina es una suspensión de ML muertos obtenida de seres humanos infectados o de tejidos del armadillo. Después de su administración intradérmica se presenta una reacción precoz a las 48h de inyectada (reacción de Fernández) y una reacción tardía a las 3 ó 4 semanas (reacción de Mitsuda) granulomatosa frente al antígeno, más consistente que la primera. Esta reacción es fuertemente positiva en la LT, pero negativa en la LL. La prueba no es de utilidad para el diagnóstico de la lepra por sus resultados falsos positivos frecuentes.

Debe ser destacado que la presencia de lesiones cutáneas anestésicas acompañadas de engrosamiento de los nervios periféricos o no son prácticamente signos patognomónicos de la lepra.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe realizarse en consulta con un experto en lepra.

Dapsone es una de las principales drogas usadas en el tratamiento de la lepra y la dosis recomendada en el adulto es de 100 mg/día y en los niños 1 mg/kg/día. En los pacientes con alto riesgo de presentar una deficiencia de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa, deben ser evaluados antes de administrar la droga.

Con el objetivo de disminuir los riesgos de que se establezca una resistencia a las drogas y para reducir la duración del tratamiento, la terapia con multidrogas se hace actualmente necesaria en todos los pacientes.

El rifampin a la dosis de 600 mg/día en los adultos y a 10 mg/kg/día en los niños, debe añadirse al dapsone por un año para las formas con pocos bacilos (LT, indeterminada y la tuberculoide limítrofe), con seguimiento estrecho para detectar precozmente las recaídas.

La clofazimina a la dosis de 50 mg/día en los adultos y 1 mg/kg/día en los niños, debe ser añadida en el régimen de tratamiento, en las formas multibacilares (LL y en la lepromatosa limítrofe) de la enfermedad y durante un tiempo de 2 años como mínimo.

Otras drogas empleadas son: ofloxacina, sparfloxacina, minociclina y la claritromicina, pues tienen actividad contra el ML y deben ser consideradas como el tratamiento para los pacientes con intolerancia a las drogas de rutina o en aquellos que son resistentes a las drogas clásicas.

Todo paciente que presente manifestaciones clínicas compatibles con la infección por ML, con bacilos demostrables en las biopsias, debe ser tratado como portadores presuntivos de lepra multibacilar

El eritema nodoso leproso, que se presenta en los pacientes con enfermedad con multibacilos, después de iniciado el tratamiento, debe iniciarse el tratamiento con esteroides. También en los casos de eritema nodoso severo o recurrente, deben emplearse cursos cortos de altas dosis de esteroides, seguidos de un tratamiento de mantenimiento con talidamida, que es considerada la droga de elección en el tratamiento del eritema nodoso. La talidamida nunca debe usarse en las mujeres en edad reproductora a menos que use un método anticonceptivo seguro. Otras drogas, incluyendo la clofazimina pueden ser administradas en el eritema nodoso.

En las reacciones de inversión que se presentan sobre todo en los tipos de lepra limítrofe y que se caracterizan por reacciones de hipersensibilidad tipo retardada en el sitio de las lesiones, en las neuropatías agudas, requieren un tratamiento agresivo con esteroides para evitar el daño y las secuelas permanentes neurológicas.

La mayoría de los pacientes pueden ser tratados por los servicios externos o el médico de familia siempre asesorado por el especialista. Es importante la rehabilitación en los casos que lo requieran, incluyen la cirugía o la terapia física.

El lavado de las manos es la recomendación más importante para todas las personas en contacto con los pacientes de LL. Desinfección de las secreciones nasales, pañuelos y otros fomites deben realizarse hasta que el tratamiento esté establecido. Los contactos en el hogar que viven con pacientes con enfermedad con multibacilos deben ser examinados inicialmente y después anualmente durante 5 años por lo menos.

La vacunación con BCG (bacilo Calmette-Guerin) se ha reportado que tiene protección del 50 % contra la lepra y de que una dosis o más aumentarían su protección. La inmunización por BCG en los niños contribuye al control de la lepra. La primera vacuna contra la lepra comercialmente disponible fue aprobada en India en enero de 1998. Se trata de un *Mycobacterium W*, no patógeno amortiguado por el calor, con similaridad antigénica con el ML, se administran hasta 8 dosis para estimular el aclaramiento del bacilo en pacientes con LL. La mejoría fue más rápida en las personas vacunadas comparadas con aquellas que solamente recibieron el tratamiento con las multidrogas.

Incapacidades

Aproximadamente el 30 % de los pacientes infectados por el ML presentan incapacidades. Las lesiones de los nervios periféricos que mantienen la sensibilidad de la piel y los movimientos musculares, causan la mayoría de las incapacidades en estos pacientes. Complicaciones como la ceguera, la parálisis y la pérdida de la sensibilidad de la piel son prevenibles con un diagnóstico y un tratamiento precoz, asociado con una educación adecuada. Si la incapacidad se presenta, son necesarias las medidas dirigidas al control y la rehabilitación. Aunque todas las áreas con pérdida de las sensaciones están en riesgo, los pies y las manos son las más susceptibles. Las infecciones de las heridas que evolucionan hacia úlceras en los pies es uno de los problemas más comunes en la lepra. Si el paciente no detecta la lesión debido a la pérdida de la sensibilidad y continúa deambulando sin protección pueden presentarse lesiones más severas y pérdidas óseas. Las lesiones de la mano si no son tratadas tienen la misma evolución, incluyendo la pérdida de los dedos. La lepra también impide las secreciones de la piel, como el sudor, y las áreas afectadas se cuarteán, se secan y se hacen propensas a la infección. Existen disposiciones de protección que ayudan a prevenir las lesiones de las manos y de los pies (guantes, sandalias y zapatos especiales).

Cerca de 500 000 personas pueden quedarse ciegas debido a la lepra, aunque es prevenible en muchos casos. La ceguera tiene varias causas: parálisis de los

músculos palpebrales, anestesia corneal o el iris puede dañarse en pacientes con el tipo de LL. Los espejuelos oscuros pueden proteger al ojo del polvo y el lodo.

Mycobacterias no tuberculosas

Las mycobacterias no tuberculosas (MNT) y las mycobacterias no leprosas que también son conocidas como mycobacterias atípicas, son miembros de la familia de las *Mycobacteriaceae*. Ellas se diferencian de las mycobacterias tuberculosas (MT) en sus requerimientos nutricionales, su habilidad para producir pigmentos, por su actividad enzimática y su patrón de susceptibilidad a las drogas antituberculosas. En contraste con las MT, las MNT son adquiridas la mayoría de las veces por contacto ambiental y no de persona a persona.

CAUSA

Por lo menos 13 cepas están asociadas con infecciones humanas. Fenotípicamente se dividen en 4 grupos de acuerdo con la clasificación de Runyon publicada en 1959 (Cuadro 112.10), basada en el crecimiento de sus colonias y su morfología en medios sólidos. Las pertenecientes a los grupos I-II-III tienen un crecimiento lento (>7 días) y el grupo IV con un crecimiento rápido (<7 días).

Las especies que están relacionadas bioquímica e inmunológicamente son difíciles de diferenciar por medio de los laboratorios clínicos; son referidas como complejos, por ejemplo: el complejo *M. fortuitum* (*M. fortuitum* y *M. chelonae*) y el complejo *M. avium* (*M. avium* y *M. intracelular*).

En los niños la infección más frecuente es la producida por el complejo *M. avium* (CMA) y *M. serofulaceum*, *M. fortuitum*, *M. kansasii* y *M. marinum* (Cuadro 112.11).

Cuadro 112.10. Mycobacterias no tuberculosas asociadas con infecciones humanas.

Clasificación de Runyon. 1959	Mycobacteria
<i>Photochromogens</i>	<i>M. kansasii</i> <i>M. marinum</i> <i>M. simiae.</i>
<i>Scotochromogens</i>	<i>M. scrofulaceum.</i> <i>M. szulgai</i> <i>M. xenopi.</i>
<i>Nonchromogens</i>	<i>M. avium</i> <i>M. intracelular</i> <i>M. malmoense</i> <i>M. haemophilum</i> <i>M. ulcerans</i>
Crecimiento rápido	<i>M. chelonae</i> <i>M. fortuitu</i> <i>M. abscessus</i>

Cuadro 112.11. Enfermedades relacionadas con las mycobacterias no tuberculosas.

Enfermedad clínica	Especies comunes	Especies menos comunes
Infecciones de la piel y tejido celular subcutáneo	<i>M. chelonae</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. abscessus</i> <i>M. marin</i>	<i>M. ulcerans</i> <i>M. haemophilum</i>
Adenitis	CMA <i>M. serofulaceum</i>	<i>M. kansasii</i> , <i>M. fortuitum</i> <i>M. malmoense</i>
Otitis	<i>M. abscessus</i>	<i>M. fortuitum</i>
Infección pulmonar	MAC, <i>M. kansasii</i>	<i>M. xenopi</i> , <i>M. abscessus</i> <i>M. malmoense</i> , <i>M. azulgai</i> <i>M. fortuitum</i> , <i>M. simiae</i>
Infecciones asociadas al cateter	<i>M. chelonae</i>	<i>M. abscessus</i> <i>M. fortuitum</i>
Infección ósea	<i>M. kansasii</i> , CMA	<i>M. fortuitum</i> , <i>M. marinum</i>
Infección diseminada	CMA	<i>M. kansasii</i>

En los pacientes VIHpositivos el germen más frecuente pertenece al CMA.

EPIDEMIOLOGÍA

Como las infecciones por la MNT no son rutinariamente reportadas, existen pocos datos epidemiológicos. Muchas especies de MNT son ubicuas y están presentes en el suelo, alimentos, agua y en los animales. Solo un pequeño número de los pacientes expuestos desarrolla una enfermedad crónica.

El CMA es la especie que produce invasión en los aparatos respiratorio y digestivo en los pacientes con infección por el VIH. También este complejo puede ser identificado en el 10 al 20 % de los pacientes con fibrosis quística.

Las posibles puertas de entrada serían: piel, mucosa orofaríngea, aparatos respiratorio y digestivo, y los tubos de timpanostomía. Muchas infecciones permanecen localizadas. Las formas más severas con diseminación a sitios dístales se presentan en los individuos con inmunodeficiencias primarias o secundarias. Existen pruebas de transmisión de persona a persona, pero es muy raro.

El período de incubación se desconoce.

PATOGENIA

La histología de las lesiones producidas por la MTB y por las MNT es indistinguible. El ácido micólico y otros lípidos de la pared celular le dan el sello de ácido-resistencia por medio de la coloración de Ziehl-Neelsen o la de Kinyoun. Como el MTB, la lesión clásica anatomopatológica de las MNT consiste en el granuloma caseificado. Sin embargo, las MNT tienden a formar

granulomas no caseificados y definidos como "no-empalissados", son irregulares o serpiginosos. Los granulomas pueden estar ausentes con solo cambios inflamatorios crónicos. Los pacientes VIHpositivos con infección MNT diseminada, presentan una reacción inflamatoria también escasa y los tejidos están llenos por un gran número de histiocitos con los bacilos ácido-resistentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las MNT se manifiestan clínicamente por síndromes variados. En los niños, los síndromes más frecuentes son las adenopatías, sobre todo las de localización cervical. Con menor frecuencia toman la piel previamente lesionada, la osteomielitis, la otitis media y la enfermedad respiratoria, sobre todo con localización pulmonar, que es muy rara en los niños. En raras ocasiones se asocian con infecciones de los catéteres.

Las formas sistémicas diseminadas casi siempre se producen por inmunodeficiencia, sobretodo en la deficiencia de la inmunidad celular. Las manifestaciones de las formas diseminadas dependen de la especie y de la ruta de infección, e incluye; fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, dolor abdominal, hepatomegalia, fatiga, diarrea y anemia. Los pacientes con infección por VIH con un conteo de CD4+ <50 células/mL deben recibir quimioprofilaxis para evitar la diseminación del CMA.

La infección diseminada asociada al complejo *M. avium* ocurre raramente en pacientes sin aparente inmunodeficiencias. Se han identificado mutaciones en los genes que codifican los receptores del INF γ y del IL-12. La deficiencia puede ser completa o parcial.

Adenopatías

Es la manifestación clínica más frecuente en el niño. Su localización es al nivel de los ganglios cervicales anteriores y superiores y en los submaxilares. Con menor frecuencia se toman los ganglios axilares e inguinales (Fig. 112.14). Se produce en los niños de 1 a 5 años de edad que tienen la tendencia de llevarse a la boca objetos contaminados con agua, polvo o tierra. Los niños se presentan sin síntomas generales y al examen físico se detecta una o varias adenopatías unilaterales, subagudas, de lento crecimiento, firmes, indoloras, móviles y no eritematosas. Pueden curar sin tratamiento, pero lo habitual es que supuren después de varias semanas. El centro del ganglio fluctúa y la piel que lo cubre se torna eritematosa y fina. Finalmente se rompe y forman trayectos fistulosos cutáneos que drenan durante meses o años, de forma similar a la escrófula clásica de la infección por el MTB.

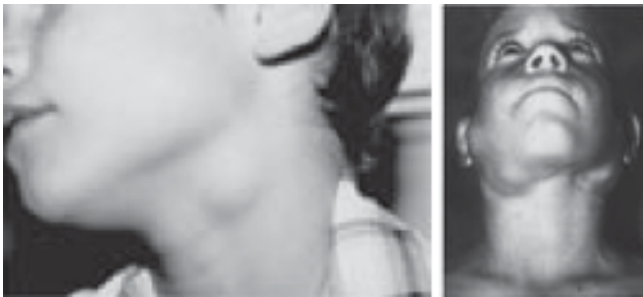


Fig. 112.14. Adenopatía por el MBNT.

Características de las adenopatías

Distribución universal.

Inicio: entre 1 a 12 años, el 80 % entre 1 y 5 años.

- La localización más frecuente es la cervicofacial en el 91 %. Otras localizaciones serían los ganglios del mediastino, los ganglios regionales de las extremidades y en las glándulas salivales.
- Unilateral en el 95 % de los casos.
- Ganglios múltiples unilaterales, 35 %.
- Relación varones/ hembras es de 45/60.
- Predominio en los meses de invierno.

Inicio

- Asintomático, quizás abrupto sin prodromos.
- Período de incubación desconocido.
- Afebril en los niños sanos.

Examen físico

- Inicialmente la adenopatía es firme y libre de movimientos.
- No doloroso.

Hallazgos

- El germen aislado: complejos *Mycobacterium avium*, 70 %; *M. scrofulaceum*, 19 % y el *M. fortuitum*, 8 %.
- La biopsia con aguja fina no tiene valor diagnóstico y puede complicar la infección.
- Histopatológico. En los inicios granuloma dimórfico (combinación de granulomas con infección piógena) y gérmenes ácido-alcohol resistentes positivos. Posteriormente granulomas caseificados y/o calcificados.

Historia natural

- Resolución espontánea en porcentaje desconocido.
- Reblandecimiento del ganglio, decoloración violácea y drenaje espontáneo o inducido por medios quirúrgicos con formación de trayectos fistulosos crónicos.

Complicaciones

- Formación de trayectos fistulosos crónicos.
- Reactivaciones después de prologada quietud.
- Lesión de la rama periférica del facial.
- Toma de la parótida como resultado de la infección de los ganglios intraparotídeos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de la infección por las MNT requiere del aislamiento del germen. Como este organismo se encuentra comúnmente en el ambiente, la contaminación de los cultivos o la colonización transitoria puede ocurrir. Esto hace que se tomen muchas precauciones al interpretar los resultados de los cultivos procedentes de zonas no estériles, tales como, lavado gástrico en ayunas, drenajes o el simple esputo o la muestra de orina.

También deben tomarse precauciones en asignarle la enfermedad a una especie usualmente no patógena (*M. gordonae*) o si solamente son aisladas pocas colonias. El aislamiento de colonias numerosas de una simple especie puede indicar enfermedad y no-contaminación o colonización transitoria.

El aislamiento de las MNT en lugares usualmente estériles tales como LCR, líquido pleural, médula ósea, sangre, aspiración de las adenopatías, oído medio o mastoides y en los tejidos obtenidos por medios quirúrgicos, es la prueba de diagnóstico más segura. Con técnicas especiales (centrifugación-lisis) los hemocultivos son sensibles para la infección por el CMA y otras especies.

Los pacientes con infecciones por las MNT pueden tener test de PPD falsos positivos. Las reacciones cutáneas por las MNT frecuentemente miden menos de 10 mm de induración y se presentan en los niños sanos

que no han estado en contacto con la MTB, pero que se han sensibilizado al MNT del ambiente.

Los hemocultivos en el paciente con coinfección con SIDA tienen una positividad del 90 al 95 %. Las sondas del ADN diferencian los MBNT de los MBT. La identificación de histiocitos conteniendo el bacilo en la biopsia de médula o en otros tejidos es un rápido test de diagnóstico presuntivo de las formas diseminadas.

El Sistema Radiométrico del Cultivo de sangre puede detectar el germen dentro de los 7 días que siguen a la infección.

TRATAMIENTO

Muchas especies de MNT son relativamente resistentes a las drogas antituberculosas in vitro, aunque no necesariamente se correlaciona con la respuesta clínica.

El abordaje del tratamiento debe ser dictado por los siguientes puntos:

- La especie del germen que causa la infección.
- Los resultados de las pruebas de susceptibilidad a las drogas.
- El sitio o los sitios de la infección
- La presencia de una enfermedad sobreañadida o no.
- La necesidad de tratar al paciente presuntivamente como TB mientras llegan los cultivos que revelen la infección por las MNT.

En los casos comunes de adenitis por las MNT, en un niño previamente sano, y especialmente cuando la micobacteria aislada es *M. serofulaceum* o por CMA, la escisión quirúrgica casi siempre es un tratamiento efectivo con 95 % de curación cuando se indica en los inicios de la infección. Estos casos no requieren tratamiento antimicrobiano. El tratamiento antituberculoso en estos casos suele ofrecer pocos beneficios, pero puede serlo en aquellos casos donde la escisión quirúrgica fue incompleta, en pacientes con fístulas y aquellos con alto riesgo de parálisis facial y con adenitis intraparotídea.

En las MNT de rápido crecimiento se deben indicar pruebas in vitro contra las drogas antituberculosas y otros agentes efectivos como la amikacina, imipenem, ciprofloxacina, claritromicina y doxiciclina, los cuales son frecuentemente susceptibles y han sido usados con algún éxito. La claritromicina parece ser el tratamiento de valor en la infección cutánea diseminada por *M. chelonae*.

Para los pacientes con SIDA y otros estados inmunodeficientes con formas diseminadas de CMA está

indicada la terapia con multidrogas. El tratamiento con una simple droga lleva frecuentemente al desarrollo de resistencia.

El aislamiento del CMA es resistente a muchas drogas aprobadas que incluyen la isoniazida, pero es susceptible in vitro a: claritromicina, azitromicina, etambutol, rifabutin, amikacina y las fluoroquinolonas. El tratamiento óptimo está por ser establecido. El tratamiento de las formas sistémicas por infección por CMA debe ser consultado con un experto (Cuadro 112.11).

Deben seguirse las siguientes reglas:

- En ausencia de resistencia clínica y de laboratorio, los regímenes de tratamiento deben incluir los macrólidos claritromicina o azitromicina asociada a otra droga (etambutol o rifabutin).
- Muchos añaden un 3er. medicamento y a veces un 4to: rifampin, ciprofloxacina y en algunos casos amikacina.
- Los pacientes tratados con inhibidores de las proteasas no deben recibir rifabutin. Si es necesario su empleo, debe usarse como inhibidor el indinavir y el nelfinavir y la dosis del rifabutin debe reducirse en 50 %
- Los pacientes VIHpositivos infectados por el CMA deben recibir los medicamentos antimicrobianos de por vida.
- Las formas pulmonares suelen presentarse en pacientes con fibrosis quística y los gérmenes más frecuentes son el CMA y el *M. kansasii*. Requieren tratamientos múltiples.
- Los pacientes que reciben tratamiento deben ser monitorizados:
 - Las manifestaciones clínicas de infección diseminadas deben ser monitorizadas varias veces durante las semanas iniciales del tratamiento. La respuesta microbiológica es evaluada por hemocultivos cada 4 semanas. Los pacientes que presentan buena respuesta, presentan mejorías clínicas a las 6 semanas. La eliminación del organismo de los hemocultivo puede demorar entre 4 y 12 semanas.
 - Los pacientes que están siendo tratados con claritromicina y rifabutin o con altas dosis de rifabutin con otra droga, deben ser observados detenidamente para identificar el desarrollo de uveitis, poliartralgias y pseudoictericia producidas por esta droga.

Cuadro 112.12. Tratamiento de las infecciones por mycobacterias no tuberculosas.

Germen	Enfermedad	Tratamiento
Complejo <i>Mycobacterium avium</i> , CMA	Adenitis	Escisión completa. Si es incompleta, o recurre claritromicina
	Infección pulmonar	Claritromicina o azitromicina, añadir otra droga
	Forma diseminada	Ver texto
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	Adenitis	Escisión
	Infección cutánea	Escisión del tejido + amikacina + cefoxitin ev. seguida de eritromicina, doxiciclina, o claritromicina.
<i>Mycobacterium kansasii</i>	Infección del cateter	Remover el cateter y amikacina + cefoxitin i.v. Claritromicina, o ciprofloxacina oral.
	Adenitis	Escision completa.
	Infección pulmonar.	Isoniazida + rifampina con o sin etambutol
<i>Mycobacterium marinum</i>	Osteomielitis	Debridamiento quirúrgico y tratamiento antimicrobia no prolongado
	Infección cutánea	Ninguno si la lesion es menor. En las formas moderadas usar antibióticos normados

PROFILAXIS

Profilaxis del primer episodio de la infección por CMA en los pacientes VIHpositivos.

Adultos y adolescentes. Se debe administrar claritromicina o azitromicina cuando el conteo de CD4+ sea menor de 50 células.

En los menores de 13 años:

- Niños > 6 años con CD4+ < 50.
- Niños de 2 a 6 años con CD4+ < 75.
- Niños de 1 a 2 años con CD4+ < 500.
- Niños menores de 12 meses con CD4+ < 750.

Mycoplasma

Se reconocen 3 especies de *Mycoplasma* que infectan a los humanos: *Mycoplasma pneumoniae* que produce infecciones en el aparato respiratorio y *Mycoplasma hominis* y *Ureoplasma urealyticum* que infectan el aparato genital.

Mycoplasmas respiratorios

CAUSA

Al principio el *Mycoplasma pneumoniae* (MP) se confundió con un virus y se le llamó agente de Eaton, pero a partir de 1960 se demostró que pertenecía a la clase *Mollicutes*. El *M. pneumoniae* es un miembro de la familia de las *Mycoplasmataceae*.

El MP es el microorganismo más pequeño conocido, capaz de autorreplicarse y que depende de la unión a

una célula huésped para obtener recursos necesarios para su existencia, como los nucleótidos, los ácidos grasos y los aminoácidos. Es un germen grampositivo.

Contienen tanto ARN como ADN de doble cadena con un genoma de tamaño variable. A estos organismos le falta la pared celular y son pleomorfas.

EPIDEMIOLOGÍA

El hombre es el único agente de infección conocido. El MP es altamente transmisible y se adquiere por medio de contactos estrechos con una persona sintomática y se piensa que puede ser a través de las microgotas.

El mycoplasma es una causa poco frecuente de neumonía en el niño menor de 5 años, pero es el agente principal en los escolares y en los adultos. Los militares y los escolares tienen una alta incidencia de la enfermedad. El mycoplasma se presenta en todo el universo y es endémica en grandes comunidades, con brotes epidémicos cada 4 ó 7 años. En las comunidades menores, las infecciones son esporádicas. Aparecen en cualquier época del año.

Las infecciones dentro de una familia pueden variar entre una infección respiratoria alta, una traqueitis o una neumonía. La inmunidad después de la infección primaria no es muy duradera. Los ataques intrafamiliares se producen en el 84 % en los niños y en el 41 % en los adultos. El período de incubación es de 1 a 4 semanas.

El MN actúa como un parásito extracelular. Su patogenicidad depende de la unión extracelular a la membrana de la célula huésped, iniciándose la lesión.

Las células diana en las infecciones por el MP, son las células del epitelio respiratorio ciliado. La MN penetra en las secreciones mucociliares por medio de su motilidad deslizante y se adhiere firmemente a la superficie de las células epiteliales respiratorias. Esta unión se realiza en la base de las células por medio de un complejo organelle celular, mediada por una red compleja de proteínas de adhesión interactivas y de proteínas accesorias localizadas en las células ciliadas. Estas proteínas cooperan funcionalmente y estructuralmente a movilizar y concentrar el MN en el vértice de los cilios, y permiten la colonización de las membranas mucosas por el micoplasma. Los fenotipos avirulentos que se presentan por medio de mutaciones espontáneas no son capaces de sintetizar las proteínas relacionadas con la adherencia o son incapaces de establecer el vértice del organelle. Las MN causan lesiones fisiológicas y citológicas en las células huésped, en parte por la producción de peróxido de hidrógeno. La inhibición de las catalasas del huésped por el MN, seguida de la oxidación de los lípidos y proteínas de la membrana produce efectos citolíticos locales acumulativos.

El estudio de las biopsias pulmonares en estos pacientes con infección pulmonar muestran un proceso inflamatorio que abarca la tráquea, los bronquiolos y el tejido peribronquial, con un infiltrado de células mononucleares, coincidiendo con un exudado laminal de polinucleares.

Después de la infección de la célula por el MP, se producen una serie de reacciones serológicas. Los primeros anticuerpos detectados son las crioaglutininas inespecíficas frente al antígeno 1 de las glicoproteínas de los hematíes. Los títulos de las crioaglutininas de por lo menos 1:32 se desarrollan en el 50 % de los casos al final de la 1ra. o 2da. semana, se multiplican por 4 durante la tercera y suelen desaparecer alrededor de la 6ta. semana. Los valores altos en los títulos se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.

Aunque la MN es clasificada como extracelular ella puede vivir y replicarse intracelularmente y esto la pudiera proteger de la respuesta inmune del huésped y de la respuesta a los antibióticos, así como su habilidad para producir infecciones crónicas como se presentan en ocasiones en pacientes asmáticos.

Los MN activan las NK, los macrófagos y el complemento, estimulan la proliferación de los linfocitos T y B e inducen la expresión de los CHM clase I o II. Debido a la falta de pared, estos microorganismos no tienen los factores que estimulan el sistema innato de la inmu-

nidad, sin embargo, las lipoproteínas de los MN parecen suplantar estos factores, pues tienen propiedades inflamatorias potentes por medio de los receptores like-Toll (RLT-2 y el RLT-6 y β 2 integrina. La activación del RLT-2 en los macrófagos por el MN resulta en la producción de FNT α y óxido nítrico.

Estudios experimentales en ratones con inmunodeficiencias combinadas severas, soportan la hipótesis de que el sistema innato interviene en la defensa contra la infección en el pulmón, que la inmunidad humoral protege contra la diseminación y que la inmunidad celular puede desempeñar un papel en la exacerbación de las manifestaciones clínicas pulmonares. Las experiencias clínicas parecen apoyar estas hipótesis

Los pacientes afectados de inmunodeficiencias padecen de una forma de neumonía mucho más grave que la que presentan las personas con adecuada respuesta inmune y el micoplasma es el agente causal más frecuente del síndrome torácico agudo en los pacientes con anemia por células falciformes, pero carece de prevalencia en los pacientes con SIDA.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Manifestaciones agudas. Aproximadamente el 20 % son asintomáticas. Generalmente se manifiestan por faringitis, traqueobronquitis, enfermedad reactiva de las vías aéreas (wheezing) o un síndrome del aparato respiratorio superior no específico, pero la neumonía es la forma clínica más conocida y se presenta entre el 3 y el 13 % de las personas infectadas.

El inicio puede ser gradual con una duración de varios días, pero en ocasiones es abrupto. Su signo de presentación más común es la tos no productiva, pero se hace productiva asociada con esputos purulentos o con hilos de sangre (muy raro) sobre todo en los niños mayores y en los adolescentes. Suelen estar presentes síntomas generales inespecíficos (fiebre, malestar, cefaleas y escalofríos).

El 10 % de los niños con neumonía presentan un rash sobre todo maculopapuloso. Los síntomas y signos no son útiles para diferenciarla de otras neumonías adquiridas en la comunidad. Los estertores o sibilancias están presentes en el 80 % de los casos. El examen radiológico varía, pero lo más frecuente es una neumonía peribronquial con engrosamiento de las paredes bronquiales con infiltraciones lineales intersticiales y áreas de atelectasias segmentarias localizadas sobre todo en el lóbulo inferior. Otros hallazgos menos frecuentes serían la infiltración nodular, atelectasia en parches, adenopatías hiliares y en el decúbito lateral el 20 % presentan derrame.

Otros síndromes agudos clínicos más comunes son: bronquitis aguda y la IRA incluyendo la faringitis y

ocasionalmente otitis media aguda o meningitis que puede ser bulosa. La coriza, la sinusitis y el crup son infrecuentes.

Formas crónicas. El MN puede ser crónicamente cultivado del aparato respiratorio varios meses después de la curación clínica y radiológica de la neumonía aguda y asociarse con wheezing recurrente y también contribuir a la severidad del asma crónica

Manifestaciones extrapulmonares. Otras manifestaciones clínicas raras serían: meningitis aséptica, encefalitis, ataxia cerebelosa, mielitis transversa y la neuropatía periférica. También se han reportado, miocarditis, pericarditis, síndromes mucocutáneos polimorfos (incluyendo el síndrome de Stevens-Jonson), artritis, la anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva, pero las hemólisis severas con hemoaglutininas en frío elevada >1:512 son raras.

En los pacientes con síndrome de Down, con inmunodeficiencias y enfermedades crónicas cardiorrespiratorias se desarrollan neumonías severas con derrame. La coinfección con los virus del herpes VHS, VH-6 y los enterovirus no son raras.

La invasión del tronco cerebral produce una distonía severa y trastornos del movimiento, el LCR puede ser normal o presentar ligera pleocitosis. Su diagnóstico se confirma con un PCR del ADN MN en el LCR y en los exudados respiratorios, así como por la presencia de títulos de anticuerpos definidos. La resonancia magnética demuestra lesiones focales, ventriculomegalia, edema difuso y lesiones inflamatorias de la sustancia blanca consistentes con el diagnóstico de una encefalomiелitis desmielinizante posinfecciosa que suele dejar secuelas en el 20 % de los casos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede ser establecido por:

- Aislamiento del germen en las secreciones del aparato respiratorio (orofaringe, nasofaringe y del pulmón), por medio del *test* del PCR o por el cultivo del germen que requiere de medios especiales.
- Las pruebas serológicas especiales tales como la fijación del complemento, la inmunofluorescencia indirecta y el inmunoensayo enzimático (EIAs) para los anticuerpos específicos IgM y IgG en sueros pareados (fase aguda y fase convaleciente). De estos métodos el EIA es el más usado y el más adaptable a los laboratorios clínicos.

No existen datos clínicos, epidemiológicos ni de laboratorio que permitan establecer el diagnóstico en sus inicios. Un signo llamativo en los niños mayores y en los adolescentes es la presencia de una tos persistente.

El aislamiento del MP requiere de medios de cultivo especiales y es útil solamente en el 40 al 90 % de los

casos, y necesita de 7 a 21 días para dar los resultados, además, el aislamiento del germen no significa a veces infección aguda, pues puede eliminarse durante varias semanas después de la infección aguda.

El diagnóstico serológico puede ser demostrado cuando se detectan valores 4 veces mayores entre las muestras en el período agudo y durante la convalecencia así lo expresan. El valor pico de los anticuerpos es durante el primer mes y persiste por 2 ó 3 meses después de la infección. La presencia de anticuerpos IgM apoya el diagnóstico.

El *test* del PCR permite un diagnóstico rápido y específico de la infección y a veces en su inicio y la combinación del *test* del PCR y el EIA han sido ampliamente recomendados.

Como las infecciones son frecuentes y el resultado de los *test* persiste por meses o años, las determinaciones de los anticuerpos en una muestra simple de suero es de poco valor diagnóstico. Sin embargo, una prueba de FC de 1:32 o más durante el período agudo de la enfermedad sugiere una infección por el mycoplasma.

TRATAMIENTO

Las infecciones del aparato respiratorio superior y la bronquitis aguda son generalmente ligeras y curan sin antibióticos.

La eritromicina es el antibiótico preferido para el tratamiento de la neumonía y la otitis media en los niños menores de 8 años a la dosis de 50 mg/kg/día/10 días.

El MP es resistente a la penicilina y a las cefalosporinas, pues no tienen pared celular.

La eritromicina, la clarithromicina y la azithromicina y la tetraciclina son muy efectivas. Los nuevos macrólidos tienen igual eficacia que la eritromicina y son mejor tolerados.

La clarithromicina se usa a la dosis de 15 mg/kg/día dividida en 2 dosis por 10 días. La azithromicina se usa a la dosis de 10 mg/kg el primer día y a 5 mg/kg/día del 2do. al 5to. día. A estas dosis se erradica la MP en el 100 % de los casos.

Mycoplasmas genitales

Se conocen dos especies de micoplasmas genitales: *Mycoplasma hominis* y *Ureoplasma urealyticum* que son patógenos en el aparato genital de los humanos y suelen asociarse con enfermedades de transmisión sexual y de infecciones puerperales. Ambos organismos colonizan el aparato genital femenino; son capaces de producir la colonización del neonato e infecciones perinatales.

Otras dos especies de micoplasmas genitales están asociadas en coinfección con el VIH, estas son *M. fermentans* y *M. penetrans*.

CAUSA

El *Ureoplasma* y los *Mycoplasma* forman parte de la familia de los *Mycoplasmataceae*. El género *Ureoplasma* contiene una sola especie, la *U. urealyticum* que incluye por lo menos 16 serotipos. La *M. hominis* tiene 7 serotipos. Estos gérmenes necesitan esteroides para su crecimiento y crecen en medios libres de células. Son resistentes a los β lactámicos, pues le falta la pared celular y son resistentes a las sulfas y al trimetropin, pues no producen ácido fólico. Las 7 serovariedades del *M. hominis* son susceptibles a la clindamicina y resistentes a la eritromicina y el rifampin. De las 14 variedades del *U. urealyticum* la mayoría son sensibles a la eritromicina y a las nuevas quinolonas, pero resistentes a la clindamicina.

EPIDEMIOLOGÍA

Estos gérmenes colonizan el aparato genital y el urinario de los hombres y mujeres en la edad pospuberal. La colonización en las mujeres es mayor en la vagina y menos frecuente en el endocervix, la uretra y el endometrio. En el hombre, la colonización se localiza principalmente en la uretra. La colonización se relaciona directamente con la actividad sexual, pues los niños en edad prepuberal y los adultos sexualmente inactivos presentan una colonización menor del 10 %.

La transmisión durante el parto se realiza de una madre colonizada asintomática a su recién nacido. La *U. urealyticum* puede colonizar la garganta, los ojos, el ombligo o el peritoneo de los recién nacidos y puede persistir por meses después del nacimiento.

La colonización de las embarazadas varía de 40 a 90 % y la transmisión vertical de 25 a 60 %. La colonización del líquido amniótico y las membranas o durante el parto vaginal es la vía de transmisión neonatal, pero se ha reportado colonización en presencia de membranas intactas y en los partos por cesárea. Esta colonización es mayor en los niños <1 500 g, en presencia de corioamnionitis clínica y en los RN de madres con bajo poder socioeconómico. En los RN, el germen ha sido aislado en la garganta, vagina, recto y ocasionalmente en los ojos, 3 meses después del nacimiento.

PATOGENIA

Los micoplasmas genitales producen inflamaciones crónicas del aparato genitourinario y de las membranas y líquido amniótico. La *U. urealyticum* puede infectar al inicio de la gestación el líquido amniótico con membranas sanas y producir una corioamnionitis crónica y silente clínicamente, con marcada respuesta inflamatoria. La adherencia al epitelio de la tráquea del feto altera la función de los cilios y lleva a la pérdida de estas células.

La *U. urealyticum* induce a los macrófagos a producir in vitro un aumento del IL-6 y del FNT. Los niños con muy bajo peso al nacer tienen niveles altos de la proteína quimioattractiva de los monocitos y del IL-8 que son citoquinas proinflamatorias posiblemente relacionadas con el desarrollo de la displasia broncopulmonar. La respuesta inmune requiere de un anticuerpo específico, por lo que la falta de anticuerpos maternos puede aumentar los riesgos de enfermedad en los prematuros.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los adultos y en los adolescentes sexualmente activos las MG están asociadas con infecciones de transmisión sexual y raramente asociadas con infecciones locales fuera del aparato genital.

El síndrome más común asociado con *U. urealyticum* y *M. hominis* es la uretritis no-gonococcica (UNG). El 30 % de los casos en los varones son causados por estos organismos solos o asociados con la *C. trachomatis*.

El período de incubación es de 2 a 3 semanas y comienza con secreción uretral escasa blanco mucoide, sobretudo en las mañanas o después del ordeño de la uretra, disuria y molestias penianas. Del 20 al 60 % desarrollan infecciones crónicas o recurrencia a pesar del tratamiento. Las hembras raramente desarrollan uretritis, y las cervicitis y las vaginitis son raras. En las mujeres, se presentan salpingitis, endometritis y corioamnionitis. La prostatitis y la epididimitis también pueden ser producidas por la *U. urealyticum* en los hombres.

La *M. hominis* causa septicemia, infecciones de las heridas, osteomielitis, abscesos cerebrales y artritis. En los pacientes trasplantados se identifican mediastinitis, infección de la herida esternal, pleuritis y pericarditis con marcado aumento de la mortalidad.

Las infecciones extragenitales por *U. urealyticum* son raras, incluyen osteomielitis, artritis, meningitis, mediastinitis e infección de las heridas poscesárea.

Los pacientes con hipogammaglobulinemia tienen un alto riesgo de padecer de artritis crónica por las micoplasmas.

Neonatos

Las micoplasmas se asocian con infecciones fetales y neonatales. La *U. urealyticum* produce corioamnionitis clínicamente inaparente que produce un aumento marcado de las muertes fetales y de partos prematuros. En el 50 % de los niños menores de 34 semanas puede aislarse la *U. urealyticum* en la tráquea, sangre, LCR y en las biopsias del pulmón.

Su papel como causa de insuficiencia respiratoria y del desarrollo de la displasia broncopulmonar o muerte

sigue siendo discutida. Los estudios señalan que los neonatos <1 000 g en los que se aísla la *U. urealyticum* en las aspiraciones de la tráquea dentro de las primeras 24h de vida, tienen un doble chance de morir cuando se comparan con casos similares no infectados. Otros estudios no han confirmado estos resultados. En resumen, pese a que un alto porcentaje de prematuros están colonizados por la *U. urealyticum*, su patogenicidad no ha sido demostrada.

Las *M. hominis* y la *U. urealyticum* han sido aisladas del LCR en los prematuros y en pocos RN. No suelen presentar síntomas de infección del SNC, la pleocitosis no es frecuente y su eliminación ocurre espontáneamente.

La meningitis asociada con la *U. urealyticum* está asociada con la hemorragia intraventricular y a la hidrocefalia, pero la producida por la *M. hominis* suele ser benigna.

Ambas mycoplasmas producen conjuntivitis neonatal, adenitis, faringitis, neumonitis, osteomielitis y abscesos en el cuero cabelludo.

DIAGNÓSTICO

El aislamiento del germen requiere de medios de cultivos adecuados especiales y las muestras necesitan ser cultivadas inmediatamente o congeladas a menos de 80°C para evitar la pérdida del organismo.

El organismo puede ser cultivado en 1 ó 2 días con los medios específicos. El germen ha sido aislado en muestras de sangre, orina, LCR, aspirados traqueales, líquido pleural, abscesos y tejido pulmonar. Cuando se cultiva en medios de cultivo que contiene arginina, crece y se expresa por un pH alcalino. Cuando se cultivan en agar, el *U. urealyticum* requiere de 1 a 2 días de crecimiento y tiene que ser visualizado con el microscopio, mientras que el *M. hominis* se ve por la visión natural, pero necesita una semana de crecimiento.

El diagnóstico de la infección del aparato genital puede resultar difícil debido a los niveles elevados de colonización existente en la vagina y la uretra. La coloración del Gram en las secreciones de la uretra pone de manifiesto la presencia de una UNG, al detectarse al menos 3 leucocitos polinucleares por campo y la ausencia de diplococos gramnegativos.

TRATAMIENTO

La presencia de un cultivo positivo no indica la necesidad del tratamiento, si el paciente es asintomático. En los casos sintomáticos en niños mayores y en los adolescentes, la doxycycline (100 mg dos veces al día por vía oral/7 días) es la droga de elección. Las recurrencias son frecuentes. En los niños menores de 8 años, la eritromicina

es la droga indicada. En los adultos el tratamiento con azitromicina en una sola dosis de 1 g por vía oral es efectivo. Los compañeros sexuales deben recibir tratamiento para evitar las recurrencias.

En caso de infecciones por el *M. hominis* que es resistente a la eritromicina y a los nuevos macrólidos estaría indicada la clindamicina, las quinolonas y la tetraciclina tienen sensibilidad variable.

En los neonatos, el tratamiento está indicado en las verdaderas infecciones y no en la colonización. Si se requiere el tratamiento de la infección del SNC se necesita un antibiótico con buena penetración en el LCR y por lo tanto, se recomienda la eritromicina por vía intravenosa, la doxiciclina o el cloramfenicol.

Se ha reportado una asociación entre hipertrofia congénita del píloro y la eritromicina en los niños menores de 6 semanas de vida.

Neumococo

El *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) es considerado como uno de los gérmenes patógenos más importantes en la pediatría. Es el agente causal más frecuente de la neumonía adquirida en la comunidad, de la otitis media, la sinusitis y actualmente es la primera causa de meningitis en Cuba después de la introducción de la vacunación para el *Haemophilus influenzae* tipo-b y de la *Neisseria meningitidis*.

Actualmente se reportan cepas altamente resistentes a la penicilina y a las cefalosporinas, que causan bacteriemia, meningitis, empiema y artritis séptica.

CAUSA

El *S. pneumoniae* es un diplococo grampositivo, en forma de lanceta y encapsulado. Se han identificado hasta el 2000, 90 serotipos. Los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y el 23F (empleando el sistema de tipificación de Danish) están asociados con las infecciones invasivas y las cepas de los serotipos 6B, 9V, 14, 19^a, 19F y 23F están asociadas con la resistencia a la penicilina.

EPIDEMIOLOGÍA

El neumococo es un germen ubicuo (universal) y muchas personas sanas son portadoras del germen en las vías respiratorias superiores. En el 90 % de los niños entre 6 meses y 5 años son portadores asintomáticos del neumococo en algún momento.

Su transmisión es de persona a persona, presumiblemente por el contacto con las microgotas respiratorias. Entre los niños que adquieren un nuevo serotipo en la nasofaringe, la enfermedad se presenta en el 15 % (usualmente otitis media) dentro del mes que sigue a la adquisición del nuevo serotipo.

Las infecciones virales del aparato respiratorio superior constituyen un factor de riesgo para las infecciones por el neumococo.

La mayor incidencia de la meningitis se presenta en los lactantes de 3 a 5 meses, la otitis media entre los 6 a 12 meses y la hospitalización por neumonía de los niños ocurre entre los 13 y 18 meses.

La menor capacidad de producir anticuerpos contra los antígenos del polisacárido capsular del neumococo que tienen todos los niños menores de 2 años, explica en parte la mayor susceptibilidad a la infección por el neumococo y la menor efectividad de la vacuna no conjugada, en los niños menores de 2 años.

Las infecciones por el neumococo son más severas en los pacientes inmunodeprimidos, con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas (agammaglobulinemia, infección por el VIH, ausencia o disfunción del bazo), en el síndrome nefrótico, en la insuficiencia renal crónica, en los trasplantes de órganos, en la enfermedad pulmonar crónica, en la diabetes mellitus y en las cardiopatías congénitas.

Los pacientes con fuga del LCR por malformaciones congénitas o como complicación de las fracturas de cráneo o procedimientos quirúrgicos, pueden presentar formas clínicas recurrentes de infección meníngea.

El estado de portador nasofaríngeo es altamente prevalente. Está presente en el 44 % en los niños <6 años, entre 60 y 80 % en los niños que asisten a las instituciones infantiles y en el 70 % de <3 años que tienen una otitis media aguda.

Las cepas de neumococos resistentes a las drogas son altamente prevalentes en los niños colonizados por el neumococo y varios estudios han reportado que entre el 37 y el 53 % de estas cepas son resistentes a las drogas tradicionales y es aún mayor en los niños menores de 2 años.

El período de comunicabilidad es desconocido y puede ser tan prolongado como el tiempo que el neumococo esté presente en las secreciones nasofaríngeas y probablemente es de menos de 24h cuando se establece un tratamiento efectivo.

El período de incubación varía con el tipo de infección y puede ser tan corto como de 1 a 3 días.

PATOGENIA

La enfermedad neumocócica aparece con frecuencia después de una infección viral de las vías respiratorias, que pueden producir lesiones en las mucosas, disminuir la actividad ciliar del epitelio o disminuir la función de los macrófagos alveolares.

El neumococo se adhiere al epitelio de la nasofaringe por múltiples mecanismos que parecen ser

el resultado de una respuesta inmune con inmunidad específica. En algunos casos sigue la progresión hacia el pulmón y al oído medio. El pasaje del neumococo por la trompa de Eustaquio se acompaña de cambios inducidos por el germen en los receptores de las células epiteliales, principalmente por medio de la neuraminidasa. La infección del oído medio es causada por los componentes de la pared y la neumolisina le produce la mayor citotoxicidad a las células ciliadas de la coclea.

Una vez que llegan al aparato respiratorio inferior (TRI) por medio de los aerosoles, los neumococos, al pasar por las células epiteliales ciliadas del tracto respiratorio (TR), progresan hacia el alveolo y se asocian con unas células alveolares especializadas que producen el surfactan. La respuesta inflamatoria puede causar considerable daño hístico.

Invasión. La bacteria invade y crece primariamente debido a su resistencia a la respuesta fagocítica del huésped. Los componentes de la pared celular activan directamente una cascada inflamatoria, la vía alterna de activación del complemento, la cascada de la coagulación e inducen la producción de IL-1, IL-6 y el FNT α por medio de las macrófagos y otras células. Cuando los neumococos comienzan a lisarse en respuesta a las defensinas del huésped y otros agentes antimicrobianos, liberan componentes de la pared celular (neumolisinas), que producen una marcada respuesta inflamatoria y efectos citotóxicos. Las neumolisinas y el peróxido de hidrógeno matan las células e inducen la producción de ácido nítrico que puede jugar un papel en el shock séptico. Durante la invasión, la interacción entre la pared celular de las bacterias y los receptores PAF y el G-ProT contribuyen al aumento de la permeabilidad vascular que en el pulmón produce un exudado inflamatorio, primero seroso, pero cuando llegan los neutrófilos se hace purulento. Ocasionalmente, el neumococo ataca directamente las células endoteliales. Si ocurre la bacteriemia el riesgo de meningitis aumenta. El neumococo puede adherirse específicamente a los capilares cerebrales usando el par de receptores PAF y el CbpA. Una vez en el LCR una variedad de componente de la membrana del neumococo inicia una respuesta inflamatoria.

Dado que los neumococos viven fuera de las células y cerca del torrente circulatorio, pueden ser presa fácil de los macrófagos, leucocitos y otras células fagocíticas del sistema inmune que liberan al organismo de las bacterias y bridas.

Sin embargo, el neumococo escapa a la detección de los macrófagos, pues están rodeados de una cápsula constituida de un complejo de moléculas de glucosa o polisacáridos que hace a las células fagocíticas incapaces de unirse a la cápsula del neumococo y por lo tanto, no lo pueden ingerir.

Los polisacáridos de la cápsula son dianas atractivas para los anticuerpos producidos por el linfocito-B que actúan como receptores para los múltiples epitopes de los polisacáridos de la cápsula y como respuesta el linfocito-B se activa.

Los linfocitos-B activados ayudados por los linfocitos Th, se multiplican en células hijas que segregan anticuerpos específicos contra los carbohidratos de la cápsula. Algunos de estos anticuerpos activan el sistema del complemento. El fragmento C3 del complemento se une a los receptores de los macrófagos liderando la fagocitosis del neumococo. El receptor γ -Fc de los macrófagos se une a los anticuerpos IgG de la cápsula y fagocitan el neumococo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos están relacionados con la localización de la infección. El neumococo es el germen que con mayor frecuencia causa otitis media aguda e infecciones bacterianas invasivas en los niños. Muchos niños presentan bacteriemia sin una infección focal localizable. La bacteriemia puede ser seguida de meningitis, artritis séptica, endocarditis, osteomielitis y absceso cerebral.

El neumococo es el agente más común en las neumonías adquiridas en la comunidad.

La diseminación local de la infección causa empiema, pericarditis, mastoiditis, abscesos epidurales y raramente meningitis.

La colonización del neumococo puede diseminarse por medio de la trompa de Eustaquio produciendo otitis media, y la aspiración de las secreciones nasofaríngeas infectadas puede producir neumonía.

El síndrome urémico hemolítico y la coagulación intravascular diseminada pueden presentarse como complicaciones más raras de la enfermedad.

Después de la introducción de la vacuna conjugada para el HI tipo-b el neumococo y el meningococo son los agentes causales más frecuentes de la meningitis en los lactantes y niños jóvenes.

DIAGNÓSTICO

La coloración de Gram y las técnicas microbiológicas de cultivo adecuadas, aplicadas al material obtenido de un foco supurativo, establece el diagnóstico. Todo paciente en que se sospeche que tiene una infección invasiva por el neumococo se le debe indicar: hemocultivo, cultivo del LCR y de otros líquidos (líquido pleural).

El conteo global de leucocitos es importante para evaluar la bacteriemia causada por el neumococo; los lactantes con temperatura elevada y leucocitosis (conteos mayores de 15 000 células por microlitro) orientan hacia el diagnóstico de bacteriemia. Aunque el valor predictivo de un conteo elevado no es muy alto, un conteo normal de leucocitos es altamente predictivo de ausencia de bacteriemia. El aislamiento del neumococo en el TRS no

es útil en pacientes con otitis media, neumonía o sinusitis. Los métodos rápidos de diagnóstico son de valor limitado.

Pruebas de susceptibilidad. Todo neumococo aislado de un líquido corporal previamente estéril (LCR, sangre, pleura, oído medio y el líquido articular), debe ser evaluado con una prueba de susceptibilidad in vitro para determinar la concentración inhibitoria mínima (CIM) a la penicilina y a la cefotaxina y el ceftriaxone. Los no susceptibles incluyen los de resistencia intermedia y los de alta resistencia (Cuadro 112.13).

Cuadro 112.13. Definiciones in vitro de la susceptibilidad.

Droga	Susceptible, ug/mL	No susceptible, ug/mL	
		Intermedia	Resistencia
Penicilina	≤ 0,6	0, 1 - 1, 0	≥ 2,0
Cefotaxina	≤ 0,5	1,0	≥ 2,0
Ceftriaxone	≤ 0,5	1,0	≥ 2,0

Como estas pruebas de susceptibilidad no están disponibles en todos los laboratorios clínicos, los screening cualitativos usando discos de oxacilina de 1-ug en una placa de np agar, identifica todos los neumococos susceptibles a la penicilina, basados en el criterio del diámetro de la zona del disco de 20 mm o mayor. Los organismos con una zona menor de 20 mm, son neumococos potencialmente no susceptibles a la penicilina y requieren una prueba de susceptibilidad cuantitativa.

La prueba del disco con oxacilina se usa como screening para la resistencia de los antibióticos β -lactámicos (penicilina y cefalosporinas).

TRATAMIENTO

Las cepas de neumococos no susceptibles a la penicilina G, cefotaxina y ceftriaxone han sido reportadas a escala mundial con una tendencia a un aumento en los últimos años. En Estados Unidos, más del 40 % de las cepas aisladas son no susceptibles a la penicilina. Aproximadamente el 50 % de los casos no susceptibles a la penicilina lo son también a las cefotaxina y el ceftriaxone. Hasta el momento no se han reportado cepas resistentes a la vancomicina.

Tratamiento de la meningitis causada por el neumococo o de casos con alta sospecha. La Academia Americana de Pediatría recomienda que la combinación de vancomicina y cefotaxina o ceftriaxone deba ser administrada inicialmente en todo niño de 1 mes de vida o mayor que presenta una meningitis confirmada o no, por la alta prevalencia de neumococos resistentes a la penicilina y la cefotaxina o el ceftriaxone. Algunos expertos recomiendan que la vancomicina no sea necesaria en los casos donde se sospeche que la causa es por otro microorganismo (diplococos gramnegativos).

En los niños con hipersensibilidad a los β -lactámicos la combinación de vancomicina y rifampin debe indicarse.

La vancomicina no debe ser usada como monoterapia, pues su concentración bactericida en el LCR es difícil de sostener. La rifampin tampoco debe ser usada como monoterapia, pues presenta resistencia durante el tratamiento.

Otras alternativas pueden ser el meropenem y el cloranfenicol.

La asociación de la dexametasona debe valorarse en los lactantes mayores de 6 semanas después del análisis de los beneficios potenciales contra los posibles riesgos. Debe tenerse presente que la dexametasona puede disminuir la fiebre y dar una impresión equivocada de mejoría clínica.

Un metaanálisis sobre el pronóstico de las meningitis bacterianas por el neumococo en países desarrollados señala un alto riesgo de morir (15 %) y entre 12 y 28 % de secuelas neurológicas.

Infecciones no meníngeas pero invasivas que requieren hospitalización. Para las infecciones invasivas no meníngeas en niños previamente sanos sin presentar signos críticos, los antibióticos de uso corriente se usarán en el tratamiento del neumococo a las dosis recomendadas (Cuadro 112.14).

En los lactantes críticos con infecciones invasivas potenciales debidas al neumococo se hace necesario un tratamiento adicional que cubra las cepas no-susceptibles a la penicilina, cefotaxina y el ceftriaxone. En estos casos, se incluyen los que presenten miopericarditis, o neumonías severas multilobares, con hipoxia o hipotensión. Si se emplea la vancomicina, esta debe ser discontinuada si la prueba de la susceptibilidad indica efectividad de otras alternativas o si el microorganismo es susceptible a otros antibióticos no-β-lactámicos.

Otitis media

Antes de los 3 años de edad el 80 % de los niños han tenido por lo menos un episodio de otitis media, y el 50 % hasta 3 episodios.

El tratamiento inicial recomendado empíricamente es la amoxicilina a altas dosis por vía oral (80 a 90 mg/kg/día) durante 10 días. En los mayores de 2 años no complicados pueden ser tratados por 5 días.

En casos de fallas terapéuticas con la amoxicilina, otras alternativas serían: cefuroxime oral, ceftriaxone i.m. o altas dosis de amoxicilina-clavulánico oral. La eritromicina, clarithromicina, o la azithromicina son otras alternativas en los pacientes alérgicos a la penicilina.

La miringotomía debe ser indicada en los casos de fallas recurrentes al tratamiento y en los casos severos para realizar cultivos que ayuden al tratamiento.

Se han identificado factores de riesgo que predisponen a los niños a padecer de otitis y de infecciones por neumococos resistentes: estos factores son: sexo masculino, asistencia a instituciones infantiles fuera del hogar, ausencia de lactancia materna, exposición pasiva al humo del cigarro y tener un hermano con una historia de otitis media recurrente.

PROFILAXIS

Vacuna. Se conocen dos tipos de vacunas, la compuesta de los antígenos polisacáridos de la cápsula de 23 serotipos del neumococo y la vacuna conjugada polivalente.

La primera contiene 23 serotipos del neumococo, se administra por vía i.m. a la dosis de 0,5 mL y contiene los serotipos que causan el 88 % de los casos de bacteriemia y de meningitis en los adultos, y casi el 100 % de los casos de bacteriemia y meningitis en el niño, y el 85 % de los casos de otitis media aguda.

Cuadro 112.14. Dosis i.v. y vías de administración de los antibióticos recomendados en las infecciones invasivas. *

Droga	Meningitis		No meníngeas	
	Dosis/kg/día	Intervalos	Dosis/kg/día	Intervalos
Penicilina-G	250-400 000 U*	4-6h	Igual	Igual
Cefotaxime	225-300 mg	8h	75-100 mg	Igual
Ceftriaxone	100 mg	12-24h	50-75 mg	Igual
Vancomicina	60 mg	6h	40-45 mg	Igual
Rifampin**	20 mg	12h	no indicado	
Cloranfenicol***	75-100 mg	6h	Igual	Igual
Clindamicina***	no indicada.	...	25-40 mg	6-8h
Meropenem****	120 mg	8h	60 mg	8h
Imipenem ****	60 mg	6h

* Dosis para niños de un mes o mayores.

" Debido a que una U =0,6 ug/mL, este rango es igual a 150-240 mg/kg/día.

** Las indicaciones para su empleo no están bien definidas.

*** Estas drogas deben ser consideradas solamente en aquellos en que la respuesta alérgica a los β-lactámicos es severa.

**** No es recomendada en los pacientes con meningitis debido a su potencial epileptógeno.

Como sucede con las vacunas que utilizan los antígenos de los polisacáridos, tiene una limitada inmunogenicidad en los niños menores de 2 años. La efectividad de esta vacuna en la prevención de la neumonía ha sido demostrada en los adultos y niños mayores que tienen un aumento en la incidencia de formas invasivas de la infección por el neumococo.

La segunda vacuna es de conocimiento reciente. Se trata de una vacuna conjugada polivalente que incluye 7 serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F). Aunque no se ha desarrollado una vacuna que cubra los 90 serotipos conocidos, los 7 serotipos incluidos en esta son los que causan el 80 % de las infecciones invasivas y el 60 % de las otitis medias agudas producidas por el neumococo. Utiliza la proteína CRM197 de la difteria. Actualmente está aprobada para su empleo de rutina y consiste de 3 dosis de 0,5 mL a los 2, 4, y 6 meses de edad seguida de una 4ta. dosis de 0,5 mL a los 12 a 15 meses. Esta vacuna conjugada es efectiva en los niños menores de 2 años.

Además de su eficacia en prevenir (93 %) las formas invasivas de la enfermedad, también se ha demostrado que reduce el estado de portador nasofaríngeo y reduce la frecuencia de la otitis media aguda.

Indicaciones de la vacuna polivalente.

Niños con riesgo de infecciones neumónicas invasivas mayores de 2 años.

- Anemia drepanocítica.
- Asplenia anatómica o funcional.
- Síndrome nefrótico.
- Insuficiencia renal crónica.
- Inmunosupresión.
- Enfermedades cardiovasculares crónicas.
- Enfermedades respiratorias crónicas (FQ, no en el asma).
- Diabetes mellitus.
- Hepatopatías crónicas.

Cuando se indica una esplenectomía selectiva, la vacuna debe administrarse 2 semanas antes o más.

Los niños con enfermedades malignas en las cuales esté planificada el empleo de terapia inmunosupresora como sería en los pacientes con la enfermedad de Hodgkin o en casos de trasplante de médula ósea o de órganos sólidos, la inmunización debe preceder 2 semanas o más, si es posible.

Reinmunizaciones. Se recomienda en los niños entre 2 y 10 años con alto riesgo de infecciones severas. También está indicada en niños mayores de alto riesgo y adultos 5 años después de haber sido inmunizado con la vacuna polivalente. Solo se recomienda una sola revacunación.

Esta vacuna se puede administrar concurrentemente con otras vacunas tradicionales sin disminuir su respuesta inmune y sin aumentar las complicaciones.

Quimioprofilaxis. Se recomienda el empleo de la profilaxis diaria con antimicrobianos en los pacientes con asplenia anatómica o funcional, independiente de su estado inmunológico por las vacunas.

La penicilina V oral a la dosis de 125 mg dos veces al día en los menores de 5 años y de 250 mg dos veces al día en los mayores, está indicada en los pacientes con anemia drepanocítica, disminuye en 84 % las infecciones por el neumococo. La quimioprofilaxis debe comenzarse antes de los 2 meses y debe mantenerse por 5 años.

SS Shock tóxico

Después de varias décadas de mostrar una disminución de su virulencia, el estreptococo y el estafilococo han reemergido como infecciones de mayor morbilidad y mortalidad.

En los últimos 5 años, no solo las infecciones ya establecidas (fiebre reumática) comienzan a reaparecer, sino que nuevas entidades emergen con gran mortalidad, como el caso del síndrome del *shock* tóxico, la fasciitis necrotizante y el síndrome de la piel escarpada, por citar solo algunos. El punto de mayor importancia en la emergencia de estas enfermedades invasivas es la producción de toxinas circulantes que actúan como superantígenos y que desencadenan las manifestaciones clínicas invasivas.

CAUSA

El síndrome del shock tóxico mediado por el *Staphylococcus aureus* (la mayoría fago tipo-1) (SSTS) es causado principalmente por la toxina-1 productora del síndrome de shock tóxico (SSTST-1). Cepas TSST-1 negativas se han aislado en pacientes con SST indicando que otras toxinas, primariamente las enterotoxinas tienen un papel en el SST (no menstrual). Epidemiológicamente se sugiere que estas toxinas requieren de un ambiente clínico consistente en un pH-neutro, un aumento del PCO₂ y un "aerobio" PO₂, que son las condiciones de la vagina con el uso de tampones durante la menstruación. El síndrome de *shock* tóxico producido por el *Streptococcus pyogenes* es causado por cepas productoras de por lo menos una de las 5 proteínas que actúan como superantígenos: exotoxinas pirógenas estreptococos A, B, C, factor mitógeno o superantígenos estreptococal.

EPIDEMIOLOGÍA

El SSTS representa el prototipo de las enfermedades mediadas por el superantígeno. Este síndrome fue reconocido en 1978 y en 1980 se reportó su asociación en el 90 % de los casos con el uso de tampones por las mujeres durante la menstruación, con una particular predilección por las adolescentes y mujeres jóvenes que no presentan anticuerpos circulantes para la SSTST-1. Los factores de riesgo para los casos no relacionados con la menstruación se indican en el cuadro 112.16.

Cuadro 112.16. Factores de riesgo para el SSTS no relacionado con la menstruación.

<ul style="list-style-type: none"> • Colonización con o introducción de <i>S. aureus</i> productor de toxinas. • Ausencia de anticuerpos antitoxina protectores. • Sitio de la infección. 			
Infección primaria por el <i>S. aureus</i> .			
Carbunco	Endocarditis	Peritonitis	Piomiositis
Celulitis	Foliculitis	Abscesos	Sinusitis
Absceso dental	Mastitis	Neumonía	Traqueítis
Empiema	Osteomielitis	Pioartrosis	
Infección posoperatoria de la herida			
Abdominal	Oreja-nariz-garganta	Cesárea	Neuroquirúrgica
Mama	Genitourinaria	Piel	Ortopedia
Disrupción de piel y mucosas			
Quemaduras	Infección viral		
Dermatitis	Influenza		
Posparto	Faringitis		
Trauma	Varicela		
Dispositivos (cuerpos extraños) quirúrgicos o no			
Mamoplastia	Anticonceptivo		
Catéteres	Prótesis quirúrgicas, sutura		
Diafragmas	Tampones		
No-foco de infección obvio (colonización vaginal o faríngea)			

El SSTST puede ser parte de la flora normal de las fosas nasales y la vagina en los adultos. Se piensa que estos adultos colonizados producen anticuerpos e inmunidad, pues el 90 % presentan anticuerpos contra el SSTST-1. La transmisión de persona a persona del SSTS es rara. Los casos nosocomiales son también raros y los que se presentan suelen estar asociados con procedimientos quirúrgicos. Los casos que se presentan en el posoperatorio, la cepa casi siempre son de su propia flora.

El período de incubación de los casos posquirúrgicos suele ser de 12h. La mortalidad es de 5 %, gran parte en los mayores de 45 años.

La incidencia del síndrome del shock tóxico asociado al estreptococo pyogenes (SSTE) es mayor en los pacientes jóvenes, particularmente los que padecen de varicela y en los ancianos. Otras personas con mayor riesgo serían; pacientes que padecen de diabetes, enfermedad cardíaca o pulmonar crónica, infección por el VIH y en aquellos que son alcohólicos o drogadictos. El riesgo de infección invasiva severa en los contactos es muy raro. Muchos contactos pueden estar colonizados y asintomáticos.

La mortalidad es mucho mayor en los adultos que en los niños y depende de si el SSTE está asociado solo con bacteriemia o con una infección de órgano específica (por ejemplo: fasciitis necrotizante, miositis y neumonía).

El período de incubación no está claramente definido y puede depender de la ruta de la inoculación. Puede ser tan corto como 14 días.

FISIOPATOLOGÍA (SUPERANTÍGENOS)

El concepto de superantígenos surge en 1989 por White y se refiere a un grupo único de proteínas

manufacturadas por las bacterias y los virus con funciones muy específicas. Los superantígenos producen sus efectos clínicos saltando ciertos pasos de la secuencia de la respuesta usual de la inmunidad mediada por los antígenos.

Convencionalmente, los antígenos son procesados dentro de la célula presentadora de antígenos y los fragmentos proteicos de los antígenos se expresan en la superficie de la célula por medio del complejo de histocompatibilidad mayor tipo II (CHM-tipo II) (Fig. 112.15). El CHM-II, interactúa con el receptor de la célula T en una región muy específica (antígeno restringida). La célula T es activada con la resultante producción de citoquinas y la activación de una respuesta inmune específica.

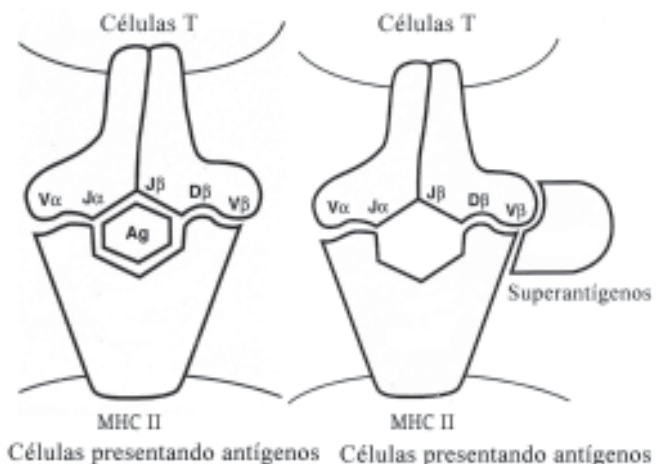


Fig. 112.15.

Cuando las bacterias o los virus utilizan el mecanismo de los superantígenos se saltan algunos pasos de la secuencia de la respuesta inmune típica. El superantígeno no es procesado por la célula presentadora de antígenos, se une directamente al CHM-II fuera de su guante (ver figura) y es capaz de interactuar con las células T en una forma relativamente no específica. Mientras que los antígenos convencionales requieren el reconocimiento de todos los elementos del receptor de las células T (Va, Ja, Vβ, Dβ, Jβ), la secuencia del reconocimiento del superantígeno es enteramente dependiente solamente del gen βb. Esta forma de activación de la respuesta inmune le permite al superantígeno activar entre el 5 y el 30 % de las células T, mientras que el mecanismo convencional solo activa del 0,01 al 1 % de las células T. Esta estimulación a gran escala de las células T lleva a una producción masiva de citoquinas, especialmente al factor de necrosis (FNTα), al interleukin-1 (IL-1), y al interleukin-6 (IL-6) (Fig. 112.16). Estas citoquinas, especialmente el FNTα y el IL-1, median los efectos clínicos como serían: fiebre, rash eritematoso, emesis, hipotensión y *shock*.

Herwal et al. identifican una nueva acción por parte de la proteína M en la patofisiología del shock tóxico por estreptococos. La proteína M es liberada de la superficie bacteriana formando un basto agregado en los tejidos debido a su habilidad para unirse con el fibrinógeno lo que forma un agregado complejo de este y de proteína A. Este complejo se une a las integrinas de la superficie de los neutrófilos activándolos. Una vez activados, los neutrófilos se adhieren al endotelio y los degrada al liberar gran cantidad de citoquinas hidrófilas, lo que produce un estallido respiratorio. El daño resultante del endotelio subyacente produce una salida del contenido vascular y un estado de hipercoagulabilidad que causa hipotensión, coagulación intravascular diseminada y daño multiorgánico característicos del *shock*.

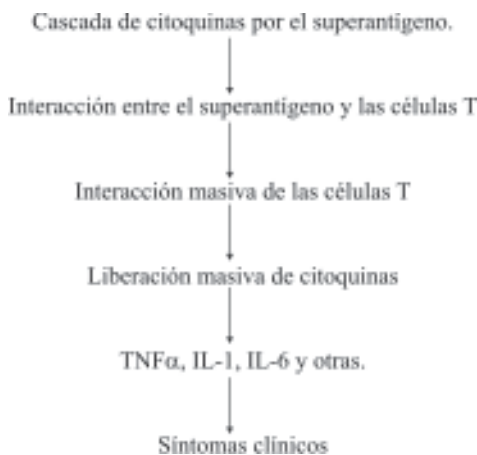


Fig. 112.16.

Definición de casos clínicos del síndrome del *shock* tóxico por el estafilococo

- Fiebre: temperatura mayor de 38,9°C (102,0°F).
- Rash: eritrodermia difusa macular.
- Descamación: Una a dos semanas después del inicio de los síntomas, particularmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies.
- Hipotensión: Presión sistólica igual o menor de 90 mm Hg en los adultos; menor del 5to. percentil para los niños menores de 16 años. Una caída ortostática de la presión arterial diastólica de más de 15 mm Hg, al sentarse estando acostado, síncope ortostático o mareos ortostáticos.

Fallas multiorgánicas: tres o más de los siguientes

- Gastrointestinal: Vómitos o diarreas al inicio de la enfermedad
- Muscular: Mialgia severa o un nivel de creatina fosfoquinasa sérica el doble de los valores normales superiores.
- Mucosas: Hiperemia de las conjuntivas, vagina y orofaringe.
- Renal: Los niveles de urea o creatinina séricos estarán por encima del doble de los normales, el sedimento urinario con cifras de leucocitos iguales o mayores de 5 por campo en ausencia de infección urinaria.
- Hepáticos: Bilirrubina total, aspartato aminotransferasa o alanina aminotransferasa, con valores en sangre por encima del doble de los valores normales.
- Hematológicos: Conteo de plaquetas menor de 100/109/L.
- Sistema nervioso central: Desorientación con alteraciones de la conciencia, sin signos neurológicos focales cuando la fiebre y la hipotensión están ausentes.

Resultados negativos de las siguientes pruebas si son indicadas:

- Cultivos de sangre, exudado faríngeo y el LCR negativos. El hemocultivo puede ser positivo para el estafilococo aureus.
- Las pruebas serológicas para la leptospira y el sarampión.

Clasificación

- Probable: Un caso con 5 de los 6 hallazgos clínicos mencionados.
- Confirmado: Un caso con todos los 6 hallazgos clínicos, incluyendo la descamación. Si el paciente fallece antes de que se haya producido la descamación, los otros 5 criterios hacen el diagnóstico.

Definición de casos clínicos del síndrome del shock tóxico por estreptococos

- Aislamiento del estreptococo grupo-A β hemolítico.
 - En un sitio normalmente estéril (sangre, LCR, líquido peritoneal y en biopsias).
 - En un sitio no estéril (garganta, esputo y vagina).
 - Severidad de los signos clínicos.
 - Hipotensión: Presión sistólica igual o menor de 90 mm Hg en los adultos y menor del 5to. percentil para los niños
 - Dos o más de los siguientes signos:
 - Disfunción renal: Nivel de creatinina igual o mayor de 177 mmol/L o un aumento igual o mayor a dos veces los valores normales máximos para su edad.
 - Coagulopatía: Conteo de plaquetas igual o menor de $100/10^9/L$ o $(100/10^3\mu l)$ o la presencia de signos de coagulación intravascular.
 - Disfunción hepática: Niveles de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa o bilirrubina total por encima de dos veces los niveles normales para su edad.
- Síndrome de distrés respiratorio del adulto.

La presencia de un rash generalizado eritematocamular que puede descamar.

Presencia de necrosis en los tejidos blandos, incluyendo fasciitis necrotizante, miositis o gangrena.

CLASIFICACIÓN

Confirmado: Una enfermedad con los criterios I-a, II-a y II-b puede ser definida como un caso confirmado.

Probable: Una enfermedad con los criterios I-b, II-a y II-b puede ser definida como probable, si no se identifica otra causa para explicar la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Del SSTS: Hasta el momento es puramente clínico. Los hemocultivos son positivos en menos del 5 % de los pacientes. Los cultivos de los sitios de infección deben ser obtenidos tan pronto es identificado. Una vez que el estafilococo es aislado es importante saber la susceptibilidad a los antibióticos, pues el estafilococo resistente a la meticilina puede producir, aunque raro, este síndrome. Debido a que el 33 % de los *S. aureus* aislados en los casos de shock tóxico no relacionado con los tampones menstruales, no producen SSTST-1 y organismos productores de SSTST-1 pueden ser parte de la flora normal de la nariz y la vagina, la producción de SSTST-1 por este estafilococo aislado no es útil para el diagnóstico.

Del SSTE. Los hemocultivos son positivos en más del 50 % de los casos. Los cultivos en el sitio de la infección usualmente son positivos y pueden permanecer así por varios días después que se ha comenzado un tratamiento adecuado. El *S. pyogenes* es uniformemente sensible a los antibióticos β -lactámicos

Un aumento significativo en el título de anticuerpos a la antiestreptolisina-O antideoxyribonucleasa y otros productos extracelulares del estreptococo 4 a 6 semanas después de la infección pueden ayudar a confirmar el diagnóstico si el cultivo resulta negativo.

TRATAMIENTO

- La primera medida es un rápido y vigoroso reemplazamiento de los líquidos, con el objetivo de mantener un retorno venoso adecuado y una presión de llene cardíaca para prevenir el daño hístico periférico. También debe tratarse la presencia de la falla cardíaca o respiratoria y la presencia de arritmias.
- Tratamiento antimicrobiano: Debido a que en los inicios es prácticamente imposible distinguir las dos formas de SST, debe iniciarse un régimen empírico que incluya un antibiótico antiestafilococo resistente a la β -lactamasa (nafcillin) o una cefalosporina de primera generación más un antibiótico inhibidor de la síntesis proteica tal como la clindamicina. Ambos deben administrarse parenteralmente (i.v.) a las dosis mayores para su edad. La efectividad de la clindamicina se debe a:
 - Contrario a lo que sucede con los β -lactámicos, la clindamicina no es afectada por el grado de inoculación del germen,
 - Tiene un efecto posantibiótico prolongado y
 - El actúa inhibiendo la síntesis proteica de la membrana de la bacteria.

Esta inhibición de la síntesis proteica resulta en la supresión de la síntesis de la proteína M antifagocítica por *S. pyogenes* y las toxinas bacterianas. La clindamicina no debe usarse sola como tratamiento empírico inicial, pues en Estados Unidos del 1 al 2 % de las cepas del *S. pyogenes* son resistentes a ella. El *S. aureus* resistente al meticilin causa menos del 1 % de los casos de SST, por lo que la vancomicina no debe usarse de rutina como tratamiento empírico inicial.

Una vez que el organismo es identificado, el tratamiento debe ser adecuado al germen, en caso de ser el *S. pyogenes* usar penicilina y clindamicina, y para el *S. aureus* debe ser empleado el antibiótico β -lactámico basado en la prueba de susceptibilidad asociada a la clindamicina.

Duración del tratamiento. Para el *S. aureus* debe ser mantenido por un mínimo de 10 a 14 días para erradicar el germen y prevenir la recurrencias. Una vez que el paciente está estable hemodinámicamente y en estado de mejoría y ya está recibiendo alimentos por vía oral, el tratamiento se puede cambiar para esta vía usando las dosis mayores recomendadas. La duración total del tratamiento debe basarse en la duración de los focos; osteomielitis, neumonía y otros.

En caso de SST por el *S. pyogenes*, la vía intravenosa debe mantenerse hasta que el paciente no esté febril, hemodinámicamente estable y los hemocultivos negativos. La duración del tratamiento debe basarse en la duración del foco inicial acompañante.

Tratamiento quirúrgico. Drenaje e irrigación agresivos en los sitios accesibles; en caso de asociación con la fasciitis necrótica, debe realizarse lo más rápidamente posible. Se debe remover todo el tejido necrótico por un debridamiento radical urgente, preservando la mayor parte de la piel viable y mantener la hemostasis. En ocasiones, la amputación puede ser necesaria para remover todo el tejido no viable. Recordar tomar muestras para cultivos. Los procedimientos de debridación deben ser repetidos las veces que sea necesario.

El uso de la inmunoglobulina G intravenosa debe ser considerada como parte del tratamiento de las dos formas de *shock* tóxico, aunque su mecanismo de acción no esté claro. Varias dosis han sido recomendadas: 150 a 400 mg/kg/día durante 5 días o una dosis simple de 1 a 2 g/kg, pero el tratamiento óptimo se desconoce. Como la vida promedio de esta inmunoglobulina es de solo 4 a 6 días se puede necesitar más de un curso.

GRAMNEGATIVAS

Brucelosis

La brucelosis es primariamente una zoonosis infecciosa que puede ser transmitida a los humanos por medio del contacto directo con los animales, sus desechos o por el consumo de leche, potencialmente infectada (no pasteurizada), por sus derivados y las carnes. La brucelosis no es solamente un importante problema de salud, sino una zoonosis con un importante impacto económico en la industria de producción animal.

CAUSA

La enfermedad es causada por un cocobacilo, gramnegativo, pequeño, no móvil, perteneciente al género *Brucella*. Hay 4 especies patógenas para el hombre: *Brucella melitensis* encontrada primariamente en las cabras y carneros, *Brucella abortus* en el ganado, *Brucella suis* en los cerdos y *Brucella canis* en los perros.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección tiene una distribución universal y es endémica en aquellos países donde los animales domésticos tienen una numerosa población.

Los humanos son hospederos accidentales que contraen la enfermedad por contacto directo con los animales infectados, sus secreciones o por el consumo de leche no pasteurizada o sus derivados. Los trabajadores con ocupaciones relacionadas con la manipulación de los animales infectados tienen un mayor riesgo de adquirir la enfermedad.

La infección se adquiere por inoculación de una piel lesionada, por inhalación de aerosol contaminado, contactos con la conjuntiva y por la ingestión oral. La transmisión de persona a persona raramente ha sido reportada. Más de medio millón de casos son reportados anualmente por la WHO.

En la infancia, la vía de entrada es casi siempre digestiva, por la ingestión de leche cruda de animales infectados o de algunos de sus derivados como el queso, requesón, nata o crema. La ingestión de carne poco cocida o de verduras contaminadas es una causa de contagio menor. Parece que la *B. melitensis* (BM) podría atravesar la piel sana y se ha descrito la transmisión materno-fetal intraútero, con aborto en caso de infección precoz o parto prematuro en la infección tardía.

Aproximadamente 100 casos de brucelosis son reportados anualmente en Estados Unidos con menos del 10 % en los menores de 19 años.

El período de incubación varía de menos de una semana a varios meses, pero la mayoría de los pacientes enferman a las 3 ó 4 semanas de la exposición.

PATOGENIA

Las brucellas son parásitos intracelulares facultativos y son capaces de sobrevivir y multiplicarse en el interior de los fagocitos y en otros grupos celulares.

Cualquiera que sea la vía de entrada, las brucelas después de vencer los mecanismos defensivos locales se localiza en los ganglios linfáticos regionales donde quedan amontonados. A partir de aquí, se producen brotes repetidos bacterianos, cuyo inicio coincide con el comienzo de la fase clínica de la infección, la diseminación hematógena lleva a la localización del germen en el hígado, bazo, médula ósea, ganglios linfáticos y otros lugares del sistema reticuloendotelial (SER) donde algunas brucellas continúan proliferando en los macrófagos que las fagocitan.

El factor mayor de virulencia de las brucellas parece ser el lipopolisacárido de su pared celular. Las

cepas que contengan uniforme cantidad de lipopolisacáridos en su membrana celular, se ha demostrado que tienen una mayor virulencia y son más resistentes a su destrucción por los leucocitos polinucleares. Aunque la brucella es quimiotáctica para la entrada en los leucocitos en el organismo, los leucocitos son menos eficientes en destruir esta bacteria que con otras bacterias a pesar de la existencia de factores en el suero tales como el complemento. Los organismos que no son fagocitados por los leucocitos, son ingeridos por los macrófagos y se localizan dentro del SER. Estos específicamente residen en el bazo, hígado, médula ósea y los ganglios linfáticos y resultan en la formación de granulomas.

Los anticuerpos producidos contra los lipopolisacáridos y otros antígenos celulares, nos proveen de un medio diagnóstico y juegan un papel probable en la inmunidad a largo plazo.

El factor de mayor importancia en la recuperación de la infección parece ser el relacionado con el desarrollo de la inmunidad celular, con la activación del macrófago, y el aumento de la destrucción intracelular de los microorganismos. Específicamente los linfocitos T sintetizados, liberan citoquinas ($INF\gamma$ y $FNT\alpha$) que activan a los macrófagos y le aumentan su capacidad de la destrucción intracelular del germen. En los tejidos afectados por las brucellas, las lesiones más típicas son los granulomas brucelares caracterizados por presentar en su interior los macrófagos que contienen las brucelas, rodeados de células epiteliales, linfocitos y células plasmáticas y fibroblastos, localizados principalmente en el hígado, bazo, médula ósea y ganglios linfáticos.

La existencia de las brucelas en el interior de los granulomas, explica la relativa resistencia al tratamiento, su posible curso crónico, y la respuesta inmune celular.

La respuesta inmune humoral se manifiesta por medio de la IgM que aparece a la 2da. semana de la infección y desaparece entre el 2do. o el 3er. mes. La IgG aparece más tardíamente después del primer mes de la infección y desaparece lentamente a lo largo del primer año.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La ausencia de antecedentes de exposición a los animales o a la ingestión de leche cruda o no pasteurizada hace difícil el diagnóstico de la brucelosis.

La brucelosis en los niños frecuentemente es moderada y autolimitada, comparada con la forma crónica observada en los adultos.

El comienzo puede ser agudo o insidioso y la mayoría de las manifestaciones clínicas no son específicas, e incluyen: fiebre, sudores nocturnos, debilidad, malestar

general, anorexia, pérdida de peso, artralgias, dolor abdominal, cefaleas y mialgias. En el 40 % de los casos se presentan hepatoesplenomegalia, adenopatías y artritis.

Son infrecuentes las formas localizadas en órganos específicos: miocarditis, osteomielitis, endocarditis e infecciones urinarias.

La llamada fiebre ondulante se compone de un período ascendente de una semana de duración, un período de estado con fiebre irregular que dura 10 días y el período de remisión. A esta forma febril de 20 a 30 días de duración le sigue la fase afebril de 15 a 20 días, para después volver a repetir la primera.

DIAGNÓSTICO

La historia clínica puede sugerir el diagnóstico si está presente el antecedente de la ingestión de leche o sus derivados lácteos sin pasteurizar.

El cultivo de la brucela en la sangre, médula ósea o en otros tejidos, es el método más efectivo para el diagnóstico positivo. Las técnicas de centrifugación por lisis acortan el tiempo del diagnóstico de las infecciones por brucelas.

Un diagnóstico presuntivo se puede realizar por medio de pruebas serológicas. La prueba sérica de aglutinación, que es la más usada, puede detectar anticuerpos contra *B. abortus*, *B. suis* y *B. melitensis*, pero no contra *B. canis*. Esta última requiere el uso de antígenos específicos de esta brucela. Aunque un simple título no es diagnóstico, muchos pacientes con infección activa, tienen títulos de 1:160 o mayores. Menores títulos se detectan al inicio de la infección.

Concentraciones elevadas de IgG, se observan en las infecciones agudas, en las crónicas y en las recaídas. Es importante tener presente al interpretar las pruebas serológicas, la posibilidad de reacciones cruzadas de los anticuerpos de las brucelas con otros gérmenes gramnegativos, como la *Yersinia enterocolitica* serotipo 09, la *Francisella tularensis* y la *Vibrio cholerae*.

Los métodos de inmunoensayos enzimáticos (EIA) son sensibles para la determinación de la IgG-IgM y la IgA antibrucelas.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser prolongado para obtener la curación. Las recaídas generalmente son causadas por la supresión precoz del medicamento y no por la resistencia.

Tratamiento en los niños <8 años.

TMP-SMX: 10 mg/kg/24h de trimetoprim (dosis máxima de 480 mg/24h) y 50 mg/kg/24h de sulfamethoxazole (dosis máxima 2,4 g/24h) vía oral/45 días, asociado al Rifampin: 15-20 mg/kg/24h/ vía oral/45 días.

Tratamiento para los niños >8 años.

Doxycycline: 200 mg/24h/ vía oral/6 semanas o 2-4 mg/kg/día (dosis máxima 200 mg) dividida cada 12h, asociada a la

Estreptomycin: 1g/24h i.m. o 20 mg/kg/día, dividido cada 12 h/1-2 semanas, o la

Gentamicina: 3-5 mg/kg/24h/ vía i.m. ó i.v./1-2 semanas.

En pacientes con meningitis, osteomielitis o endocarditis.

Doxycycline: 200 mg/24h/vía oral/ 4-6 meses. Asociada a la

Estreptomycin: 1g /24h /vía i.m./ 4 ó 6 meses, o gentamicina,

Rifampin: 15-20 mg/kg/24h (<8años) ó 600-900 mg/24h (>8 años)/vía oral/ 4-6 meses.

Ocasionalmente puede presentarse una reacción parecida a la de Jarisch-Herxheimer en los inicios del tratamiento, pero raramente severa para requerir los esteroides.

Campylobacter

Considerados como patógenos propios de los animales hasta 1957, los microorganismos del género *Campylobacter* son considerados actualmente como causa importante de gastroenteritis bacteriana e infecciones sistémicas, sobre todo en los recién nacidos y en los pacientes inmunocomprometidos.

CAUSA

Los campylobacter son bacilos móviles, incurvados, microaerófilos, gramnegativos con un solo flagelo polar, que fueron aislados como causa de diarrea aguda en los humanos en 1975.

El género *Campylobacter* incluye 14 especies de las cuales 8 se consideran patógenas para el hombre, pero solo el *C. jejuni* con 90 serotipos y el *C. coli* son los enteropatógenos principales. El *Helicobacter pylori* antiguamente considerado como perteneciente al género de los *Campylobacter*, es actualmente considerado como un género nuevo que se distingue de los campylobacter por sus secuencias del ARN.

Los *campylobacter* están filogénicamente relacionados con los *helicobacter*, pues son microaerófilos y se adaptan a vivir en la capa de mucus cerca de los enterocitos.

Las manifestaciones clínicas se diferencian en parte por la especie infectante. Las infecciones intestinales están asociadas con *C. jejuni* y *C. coli* y las extraintestinales e invasivas con *C. fetus*. Sin embargo, aumentan los reportes de septicemias por el *C. jejuni*.

EPIDEMIOLOGÍA

El principal reservorio del campylobacter es el tránsito intestinal de los animales domésticos y de las aves. El *C. jejuni* (CJ) ha sido aislado de las heces fecales del 30 al 100 % de los pollos, pavos y aves acuáticas. La mayoría de los animales de granjas albergan este germen, pues se trata de una zoonosis de distribución universal.

Las infecciones por los campylobacter figuran entre las causas más frecuentes de gastroenteritis en el mundo y constituye una causa importante de enfermedad diarreica aguda en los países subdesarrollados. Una característica del *Campylobacter* es su mayor frecuencia en los varones, que comienza en los lactantes y persiste hasta la edad de 40 años.

Las infecciones están relacionadas con la ingestión de carnes contaminadas en el 99 % de los casos, pero los brotes epidémicos son causados por la ingestión de leche no pasteurizada o de agua contaminada, pero el más común es el pollo muerto y es cultivado en el 60 al 100 % de los pollos en los supermercados. A diferencia de la salmonella no replica sustancialmente en los alimentos especialmente a bajas temperaturas.

La transmisión de persona a persona ocurre preferentemente en niños con incontinencia fecal y en neonatos contaminados por madres infectadas.

La infección perinatal por el CJ causa gastroenteritis neonatal, mientras que el *C. fetus* causa septicemia neonatal o meningitis. La enteritis ocurre a todas las edades. La capacidad de transmisión puede durar de 2 a 3 semanas, pero este hecho es raro, además el tratamiento lo acorta a dos o tres días. El portador asintomático es raro. El período de incubación está entre 1 a 7 días, pero puede ser mayor.

FISIOPATOLOGÍA

El CP induce una enteritis inflamatoria aguda con infiltración de neutrófilos y monocitos de la mucosa del colon y del intestino delgado. La patogenia de esta infección es poco conocida por la falta de modelos en los animales y dificultades en su manipulación genética. Se conoce que produce una toxina dilatadora citoletal que hace que las células se agranden, aumenten y detengan la división, después que el ciclo celular se detiene, pero el mecanismo preciso de esta toxina no está claro.

La infección con CJ resulta en una amplia variedad de patología. Muchas infecciones (colonizaciones) por el CJ no causan síntomas. La frecuencia de infección asintomática con otras especies de campylobacter no es bien conocida. Cuando la patología sigue a la colonización por el CJ, generalmente refleja el sitio donde la bacteria se localiza, si ocurre septicemia o no y si la

complicación inmunorrectiva se dispara. Las especies de campylobacter difieren marcadamente en los sitios de localización de la colonización preferidos y de su propensión a causar bacteriemia.

La infección por el CJ sintomática, resulta en una enteritis inflamatoria aguda, con infiltración neutrófila y monocítica afectando el intestino delgado y el colon. En la luz intestinal se observa mucus, pus y sangre con una mucosa friable y ulcerada. Biopsias del tejido invadido muestran edema con infiltración de la lámina propia con neutrófilos y células mononucleares con lesión de las células epiteliales. En algunos casos, su aspecto recuerda la colitis de la enfermedad de Crohn's. Estos hallazgos son similares a los observados en la shigellosis.

El espectro del CJ incluye fiebre, diarrea acuosa, enteritis invasiva e infección sistémica.

La diarrea acuosa puede ocurrir sin marcada patología visible. La inflamación aguda del colon y el recto es el sello de la enteritis invasiva del CJ, aunque la jejunitis hemorrágica a ileítis puede ocurrir. En el 50 % de los casos en que se han realizado proctoscopias, la mucosa rectal puede ser normal.

Algunas cepas del CJ son invasoras. La invasión de la mucosa es mediada por una proteína de la superficie de la membrana de la bacteria y un receptor celular, parece ser el factor de virulencia más importante. Algunas cepas producen citotoxinas que contribuyen al mecanismo invasivo. Además, algunas cepas del CJ producen una enterotoxina análoga a la del cólera que puede explicar la diarrea acuosa. No todas las cepas de CJ poseen rasgos de virulencia, como lo demuestra la presencia de casos asintomáticos.

Como ya señalamos, el CJ tiende a atravesar la mucosa intestinal sin lesionarla significativamente alcanzando el SRE y después la sangre. Estas bacterias tienen una cápsula proteica que inhibe la opsonización y permite la infección sistémica.

El *C. fetus* tiene una predilección por las infecciones sistémicas, asociándose preferentemente con las superficies intravasculares en los adultos y con el SNC en los neonatos.

El *C. fetus* tiene una afinidad por los huéspedes que se encuentren en estado de gestación, pueden infectarse bien por vía hematógena o ascendente durante la amnionitis y ruptura prematura de las membranas. En ambos casos las consecuencias para el feto son severas.

El *C. upsaliensis*, *C. lari*, *C. hyointestinalis* y *C. jejuni* subespecie *doylei*, causan diarreas y bacteriemia y en ocasiones abscesos, colitis y apendicitis similares a las del CJ.

El *C. sputorum* es conocido primero como causa de abscesos del pulmón, región perianal, en la ingle y en las axilas.

El *C. rectum*, *C. curvus* y *C. concisus* han sido asociados con periodontitis, osteomielitis y diarrea, pero faltan estudios que demuestren que estos gérmenes puedan ser patógenos en los pacientes con inmunidad normal.

La enterocolitis se asocia al síndrome de Guillain-Barre (SGB), al síndrome de Millar-Fisher, una variante del SGB caracterizada por ataxia, areflexia y oftalmoplejía y a síndromes de hipersensibilidad posinfecciosa: artritis reactiva, urticaria y eritema nodoso. El SGB ocurre con una frecuencia de 30/100 000 casos. Se le considera como una reacción autoinmune a los antígenos lipopolisacáridos presentes en el CF, que imita molecularmente a los gangliósidos humanos presentes en la vaina de los nervios periféricos.

El 40 % de los casos de SGB tienen un antecedente de una infección por CJ. Las características del huésped y del organismo parecen jugar su papel en la patogenia del SGB inducido por el CJ. La imitación molecular, entre los lipopolisacáridos de algunos campylobacter y las estructuras presentes en los gangliósidos de los nervios periféricos, pueden explicar cómo esta enfermedad diarreica aguda dispara el SGB.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico de la infección por el CJ varía con un rango de una forma asintomática a una sepsis fulminante y muerte (2,4/1 000).

La presentación clínica más frecuente de las infecciones por el *Campylobacter*, causadas habitualmente por el CJ (95 a 99 %) es la diarrea. Esta diarrea puede en ocasiones ser severa, entre 8 a 15 deposiciones en 24h, acompañada de fiebre, dolor abdominal, náuseas y malestar general. Son indistinguibles de las producidas por otros gérmenes gramnegativos (salmonelas y shigelas). La diarrea está constituida por heces fecales sueltas y acuosas o heces con sangre y mucus (típica disentería).

La infección leve es autolimitada y dura un par de días y se parece a una infección viral. La mayoría de los afectados se recuperan en menos de una semana, pero el 20 % presentan una evolución más prolongada o recidivan.

En los pacientes con deficiencias inmunológicas primarias o secundarias, se han reportado formas de gastroenteritis persistentes o recurrentes, resistentes a la eritromicina.

Los hallazgos del laboratorio son similares a los reportados en otras infecciones bacterianas que producen diarrea inflamatoria: leucocitos en heces fecales en el 75 % de los casos y sangre oculta macroscópica en el 50 %.

El examen rectosigmoidoscópico nos muestra inflamación difusa de la mucosa.

COMPLICACIONES

La hemorragia masiva gastrointestinal es una rara complicación. También pueden presentar adenitis mesentérica, apendicitis aguda especialmente en los niños y adultos jóvenes. Otras complicaciones más raras serían: megacolon tóxico, colitis pseudomembranosa, pancreatitis y colecistitis. La infección sistémica se presenta en el 0,4 % de las infecciones por el CJ.

Complicaciones inmunorreactivas. También se presentan complicaciones inmunorreactivas como serían los síndromes de Guillain-Barre, de Reiter, de Fisher, la artritis reactiva, así como también el eritema nudoso, todos en plena convalecencia.

DIAGNÓSTICO

Un diagnóstico presuntivo rápido se realiza en los laboratorios con experiencia por el examen de heces fecales, utilizando el microscopio de campo oscuro, y la técnica de la inmunofluorescencia directa, la técnica de la coloración de Gram, o por aglutinación del látex, aunque la sensibilidad de esta prueba es baja. El CJ puede ser cultivado en las heces fecales y las especies de los campylobacter pueden ser aislados en el hemocultivo.

A no ser que se emplee el método de filtración adicionado a un método selectivo enriquecido con antibióticos para eliminar la flora colónica, muchas especies de otros Campylobacter no podrán ser identificados.

TRATAMIENTO

Lo principal del tratamiento es la reposición de los líquidos y la corrección del desequilibrio electrolítico preferiblemente con las sales de rehidratación oral.

Existe controversia con respecto al uso del tratamiento antimicrobiano en la gastroenteritis por el CJ no complicada. Los antibióticos estarían indicados en la forma disintérica, en la forma grave febril y en los pacientes inmunocomprometidos, pues cuando se indica el tratamiento precozmente en la forma disintérica se acorta la duración de la infección y se evitan las recaídas. También se acorta el período de eliminación de los gérmenes de 2 a 3 semanas en los no tratados, a 2 días en los tratados.

El tratamiento de elección es la eritromicina. También puede usarse la azithromicina. La tetraciclina no está indicada en los <8 años.

En presencia de bacteriemia o en las infecciones por el *C. fetus* se requiere tratamiento con aminoglicósidos, meropenem o imipenem.

La manipulación adecuada de los alimentos, especialmente el pollo, el uso de leche pasteurizada y la cloración del agua disminuyen la frecuencia de las infecciones por el CJ.

Chlamydias

Las chlamydias son bacterias intracelulares obligadas que presentan un ciclo de desarrollo único. Poseen ADN y ARN, contienen sus propios ribosomas y tienen pared celular. Las chlamydias son incapaces de sintetizar adenin-trifosfato por lo que se consideran parásitas de energía.

Morfológicamente, se trata de organismos de pequeño tamaño, de forma esferoidal, inmóviles y muy similares a las bacterias gramnegativas. Se comportan como parásitas intracelulares obligadas, con un ciclo bifásico que produce dos formas morfológicas y funcionalmente distintas: el cuerpo elemental (CE) que constituye la forma extracelular infecciosa, pero metabólicamente inactiva, y el cuerpo reticulado (CR) que es la forma intracelular con capacidad de replicación por fusión binaria.

Se conocen cuatro especies de chlamydias: *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci* y *C. pecorum*.

Chlamydia pneumoniae

La *Chlamydia pneumoniae* (CP) es considerada actualmente como un agente infeccioso muy importante en las infecciones respiratorias inferiores, incluyendo la neumonía en los niños y la bronquitis y la neumonía en los adultos.

CAUSA

La CP es una especie de chlamydia que difiere genética, morfológica y antigénicamente de las otras chlamydias. Además de estar relacionada con las infecciones respiratorias bajas, algunos autores la han relacionado con la enfermedad cardiovascular arteroesclerótica. Otros investigadores han relacionado a la CP con el asma, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Kawasaki, pero las evidencias son limitadas.

En las CP los cuerpos elementales (CE) tienen un diámetro de 200 a 400 uM y se unen a la superficie de las células huésped, por unión electrostática o por medio de receptores proteicos específicos consiguiendo su entrada a las células diana por endocitosis. El CE permanece en la membrana del fagosoma, inhibe la fusión fagosoma-lisosoma durante todo el ciclo de vida. Aproximadamente 9 a 12h después de la ingestión, el CE se diferencia en CR, el cual por fusión binaria forma las inclusiones intracitoplasmáticas típicas del género. Después de aproximadamente 36h el CR regresa al estado de CE. El ciclo de vida total toma entre 48 a 72h, la liberación ocurre por citolisis y por un proceso de exocitosis o expulsión de toda la inclusión, por lo que

deja a la célula huésped intacta. Este proceso varía de especie a especie y explica la base biológica de la habilidad que tienen las chlamydias de producir infecciones prolongadas y/o subclínicas.

EPIDEMIOLOGÍA

Se presume que la CP es transmitida de persona a persona por las secreciones respiratorias. No se le conocen reservorios en animales. La propagación de la enfermedad tiene lugar entre los miembros de una misma familia. Un estudio multicéntrico reciente de las neumonías adquiridas en la comunidad en niños de 3 a 12 años demuestra la identificación de la infección por la CP en el 16 % de los casos y el *Mycoplasma pneumoniae* en el 22 %. La prevalencia de la infección por la CP entre los niños de 6 años o mayores fue de 15 %.

La coinfección con el *M. pneumoniae* fue de 20 %. La enfermedad es universal, pero en el trópico y en los países subdesarrollados esta aparece más precozmente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la CP no se pueden diferenciar de las producidas por otros agentes, en particular por *M. pneumoniae*.

Los pacientes pueden estar asintomáticos o con formas ligeras o moderadas de varias enfermedades del aparato respiratorio incluyendo faringitis, sinusitis, bronquitis y neumonía.

En algunos pacientes el dolor de garganta precede el inicio de la tos por una semana o más.

Al examen físico encontramos faringitis no exudativa y frecuentemente broncoespasmo.

La neumonía producida por la CP suele presentarse como atípica clásica (no bacteriana) caracterizada por síntomas constitucionales ligeros o moderados incluyendo fiebre, malestar, cefalea, tos y con frecuencia faringitis.

A la auscultación se constatan estertores y a veces un estridor está presente.

El estudio radiológico del tórax muestra una disociación con el cuadro clínico, pues aparecen infiltrados lobares y en ocasiones, derrame.

La infección por la CP puede disparar una crisis asmática y también producir exacerbaciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística.

La CP también ha sido aislada en la aspiración del oído medio en niños con otitis media, pero siempre asociada generalmente con otras bacterias.

Infecciones respiratorias asintomáticas han sido bien documentadas entre el 2 al 5 % de adultos y niños y pueden persistir por un año o más.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico específico de la infección por CP se basa en el aislamiento del germen en cultivos de tejido y por las pruebas serológicas.

El organismo puede ser aislado en muestras tomadas de la nasofaringe, en apropiado medio de transporte y manteniéndolo a una temperatura de 4°C (39°F) hasta su inoculación en un medio de cultivo de células Hep-2 y HL tratadas con clorheximida. La eliminación del organismo por la nasofaringe puede permanecer durante meses después de la enfermedad aguda.

El diagnóstico serológico se realiza mediante la prueba de la microinmunofluorescencia (MIF) que es la más sensible y específica. Un aumento de 4 veces o más en el título de los anticuerpos séricos, un aumento de la IgM específica de 1:16 o más, o una IgG específica con títulos de 1:512 o mayor, son evidencias de la presencia de la infección por CP.

El tratamiento antimicrobiano precoz puede suprimir la respuesta serológica.

TRATAMIENTO

Los medicamentos recomendados son la eritromicina a la dosis de 40 mg/kg/24h divididas en 2 dosis orales/10 días, o la tetraciclina. En los niños menores de 8 años no debe usarse la tetraciclina. La duración del tratamiento es entre 5 a 10 días, pero en aquellos casos que se prolongan o recurren debe utilizarse por 14 a 21 días.

Otras opciones serían:

Clarithromicina a la dosis de 15 mg/kg/día, vía oral, dividida en 2 dosis/10 días o azithromicina a la dosis de 10 mg/kg/día, vía oral, dividida en 2 dosis el primer día y después 5 mg/kg/día, los días 2 a 5. Estos tratamientos eliminan el germen de la nasofaringe y curan la neumonía en el 80 % de los casos.

Otra opción serían las quinolonas.

Chlamydia psittaci (psittacosis)

La *C. psittaci* es primariamente un patógeno de las aves. Es la causa de la psittacosis también conocida como fiebre de las cotorras. En los humanos es causa infrecuente de enfermedad.

CAUSA

Las *C. psittaci* son diversas especies que infectan aproximadamente 100 especies de aves y algunas especies de mamíferos. Su ciclo de vida es similar al de la *C. pneumoniae*. Existe solamente el 10 % de homología del ADN entre la *C. psittaci* y la *C. trachomatis*. La *C. psittaci* puede ser diferenciada por la falta de glucógeno en las inclusiones, la morfología de las inclusiones y su resistencia a las sulfas.

Esta chlamydia es genética y antigénicamente distinta de las otras especies. La enfermedad puede también ser causada por *C. pecorum*, una especie nueva anteriormente no distinguida de la *C. psittaci*.

EPIDEMIOLOGÍA

El mayor reservorio de la *C. psittaci* son las aves. Varias especies de mamíferos como: ganado vacuno, chivos, carneros, gatos y especies de aves se pueden infectar y desarrollar enfermedades sistémicas debilitantes. Los periquitos, cotorras y los guacamayos especialmente aquellos que están libres en la ciudad, las palomas y los pavos son fuente de infección para los humanos.

Entre las personas de mayor riesgo para adquirir la infección, se encuentran los cuidadores o propietarios de pájaros, los empleados de tiendas con venta de mascotas y los cuidadores de palomas.

La inhalación de aerosoles procedentes de las heces, polvo fecal y secreciones de los animales infectados por la *C. psittaci* son las vías primarias de infección. La excreción de la *C. psittaci* puede ser continua o intermitente por semanas o meses.

El personal de laboratorio que trabaja con la *C. psittaci* también están en alto riesgo. La infección es rara en los niños y la transmisión de persona a persona de un paciente con una forma aguda de la infección presumiblemente por vía respiratoria es un antecedente a tener en cuenta.

El período de incubación es de 4 a 14 días, pero puede ser mayor.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección varía entre formas clínicas inaparentes a formas severas con toma de múltiples órganos, pero sobre todo el aparato respiratorio.

La psitacosis es una infección del aparato respiratorio, aguda y febril con síntomas sistémicos como malestar general, astenia, cefaleas, intensa tos no productiva y fiebre elevada. El estudio radiológico de tórax nos muestra una neumonía intersticial extensa, a veces con derrame pleural, que no se corresponde con los hallazgos en el examen físico. Raramente se presentan complicaciones como pericarditis, endocarditis, miocarditis, tromboflebitis superficial, hepatitis y encefalopatías.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede ser difícil debido a la variedad de las presentaciones clínicas. Una historia de exposición a pájaros es muy importante, pero tanto como el 20 % no la presentan. La neumonía debe ser sospechada si hay evidencias de contacto de persona a persona que es usual en la psitacosis. El método más útil para el diagnóstico es

la serología. La prueba más usada es la determinación de los anticuerpos específicos por medio de la fijación del complemento (FC). Un aumento cuádruple o más en los valores de los anticuerpos entre el período agudo y la convalecencia (2 a 3 semanas) son considerados diagnóstico de infección. También frente a la sospecha clínica, una simple prueba de la FC de 1:32 o mayor es sospechoso de evidencia de infección. Esta prueba no discrimina entre las distintas variedades de chlamydias. Valores de anticuerpos específicos de IgM $\leq 1:16$ por microinmunofluorescencia se considera diagnóstico.

El aislamiento del agente causal en el aparato respiratorio debe ser realizado solamente por personal con experiencia en el laboratorio especializado, en donde estén presentes las medidas de seguridad para prevenir la contaminación con el organismo durante las fases de colección y manipulación de las muestras para su cultivo.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección es la tetraciclina, excepto en los niños menores de 8 años. Los macrólidos azithromycin a la dosis de 10 mg/kg el primer día y después 5 mg/kg/24h del 2do. al 5to. día por vía oral y la clarithromycin a la dosis de 15 mg/kg/24h, dividida en 2 dosis por vía oral/10 días, al igual que el cloranfenicol, son también efectivos. La duración del tratamiento es de 10 a 14 días.

MEDIDAS DE CONTROL

Los casos de psitacosis humana deben ser reportados a las autoridades de salud. Todos los pájaros sospechosos de ser el curso de la infección humana deben ser evaluados por un veterinario.

Los pájaros con infección por esta chlamydia deben ser tratados con clortetraciclina por lo menos 45 días. Todo el potencial contaminado debe ser desinfectado incluyendo las habitaciones.

Las chlamydias son susceptibles a la mayoría de los desinfectantes y detergentes usados en los hogares (alcohol, Lisol al 1 %, cloruro de cal al 1/1 000). Las personas expuestas deben ser observadas estrechamente para identificar la infección precozmente: la aparición de fiebre o síntomas respiratorios y comenzar el tratamiento lo antes posible.

Chlamydia trachomatis

Las *Chlamydias trachomatis* (CT) son bacterias intracelulares obligadas de las que se conocen como mínimo 18 variantes serológicas (serovariantes) que se agrupan en dos variantes biológicas: la variante oculogenital (serovariantes de la A a la K) y las variantes del linfogranuloma venéreo (LGV, serovariantes L1, L2 y L3). La causa del tracoma se debe a las

serovariantes de la A a la C y las que causan las infecciones perinatales y genitales son las serovariantes B y de la D a la K.

EPIDEMIOLOGÍA

La CT es el agente bacteriano más comúnmente reportado en las infecciones de transmisión sexual (ITS) en los países desarrollados, con mayores riesgos en las adolescentes sexualmente activas y en los adultos jóvenes. La prevalencia de la CT en las mujeres sexualmente activas en las consultas de planificación familiar es del 6 al 13 %.

La prevalencia en las mujeres embarazadas varía entre 6 y 12 %, pero puede ser tan baja como 2 % y tan alta como 40 % en las adolescentes. La serovariedad oculogenital de la CT puede ser transmitida de la madre al recién nacido. Esta se presenta en el 50 % de los partos realizados por vía vaginal y en algunos de los partos por cesárea con membranas intactas. En los niños que adquieren la infección, los riesgos de adquirir la conjuntivitis es de 25 a 50 % y el de la neumonía es de 5 a 20 %. La nasofaringe es el sitio anatómico más frecuentemente de infección.

Debe sospecharse abuso sexual en niños prepuberales que presenten infecciones vaginales, uretrales o rectales por CT, aunque infecciones asintomáticas adquiridas durante el parto pueden persistir por un tiempo prolongado (3 años).

Se desconoce si la infección es comunicable entre lactantes y niños. El grado de contagiosidad de la enfermedad pulmonar se desconoce, pero parece ser baja.

Las serovariedades del LGV son ubicuas, pero particularmente prevalentes en los países tropicales y subtropicales. La infección es frecuentemente asintomática en las mujeres. Su transmisión perinatal es rara. El LGV es infeccioso durante la fase aguda activa, que puede durar semanas o años.

El período de incubación es variable en dependencia del tipo de infección, pero suele ser de una semana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La CT es el agente causal de las siguientes infecciones: tracoma, conjuntivitis neonatal, infecciones del aparato genital, neumonías en los lactantes y el linfogranuloma venéreo.

Tracoma. Es la causa de ceguera previsible más frecuente a escala mundial. Es endémica en el medio oeste y sureste asiático y entre los indios Navajos del sureste de Estados Unidos. El tracoma es causado por las serovariedades A, B, C.

Esta infección se propaga de un ojo al otro y las moscas son un vector muy frecuente.

El tracoma es una queratoconjuntivitis folicular crónica con neovascularización de la córnea, que evoluciona como una infección crónica recidivante.

Se inicia como una conjuntivitis folicular generalmente durante la infancia. Los folículos curan dando lugar a una cicatriz que puede voltear el párpado hacia adentro de forma que las pestañas lesionen la córnea (*Entropión traquiasis*). El traumatismo que produce ulceraciones corneales lleva a la cicatrización y ceguera. La ceguera producida por la cicatrización y la infección secundaria se presenta en el 1 al 15 % de los casos.

Como se trata de una infección propia de los países subdesarrollados el diagnóstico suele ser clínico. La OMS ha establecido los siguientes criterios clínicos para su diagnóstico: folículos linfoides en la conjuntiva tarsal, cicatrización típica de la conjuntiva, pannus vascular y folículos límbicos. La presencia de dos de estos criterios establece el diagnóstico (Fig. 112.16).



Fig. 112.16. Conjuntivitis tracomatosa.

Conjuntivitis neonatal. Si una mujer presenta una infección activa por la CT durante el embarazo, su hijo puede adquirirla durante el parto. El riesgo de esta forma de transmisión madre-hijo es del 50 %. El neonato se puede infectar en un solo lugar anatómico o en varios: conjuntiva, nasofaringe, el recto o la vagina. El 70 % de los neonatos infectados presentan afectación de la nasofaringe. Aún después de la profilaxis con nitrato de plata o ungüentos de antibióticos, del 15 al 35 % de los neonatos expuestos desarrollan conjuntivitis por la chlamydia y del 3 al 6 % desarrollan neumonía. La conjuntivitis por la chlamydia es la conjuntivitis neonatal más frecuente. La transmisión es rara en los nacimientos por cesárea con las membranas intactas.

Aunque las manifestaciones clínicas (que normalmente se desarrollan dentro de los 14 días después del parto) consisten en secreción ocular, eritema

de la conjuntiva y edema de los párpados, muchos casos son tan ligeros que nunca llaman la atención a los neonatólogos. Los casos no tratados (asintomáticos) raramente producen cicatrices corneales.

Neumonía. Se presenta en el 10 al 20 % de los nacidos de madres infectadas. Solo el 25 % de los infectados con colonización nasofaríngea desarrollan neumonía, que tiene una forma de presentación característica. El inicio suele ser insidioso y ocurre entre el 1ro. y el 3er. mes con tos persistente, taquipnea y ausencia de fiebre. Al examen físico presentan estertores, pero las sibilancias (wheezing) son poco común. Estos síntomas (no-fiebre ni sibilancias) ayudan a diferenciarla de la neumonía por el VSR. En resumen, el examen físico es inespecífico. Es importante para el diagnóstico la presencia de eosinofilia en sangre periférica (>400 células por mm^3). El estudio radiológico de tórax nos muestra el signo más característico que consiste en hiperinflación acompañado de infiltrados alveolares o intersticiales mínimos.

La mortalidad es muy baja, pero los síntomas se mantienen y desaparecen lentamente a pesar del tratamiento adecuado, por lo que se requiere una hospitalización prolongada.

Los lactantes que han padecido de neumonía por chlamydias tienen un aumento en el riesgo de presentar alteraciones en las pruebas de función pulmonar tarde en la niñez y quizás para la enfermedad respiratoria crónica. La otitis media puede ocurrir y los pacientes inmunodeprimidos presentan formas severas de la enfermedad.

Infecciones del aparato genital. Se manifiestan por: uretritis, vaginitis prepuberales, cervicitis, endometritis, salpingitis y perihepatitis en las hembras y en el varón uretritis y epididimitis. El síndrome de Reiter se presenta en ambos sexos.

La infección puede persistir por meses y aún años. En las hembras pospuberales la infección puede progresar hacia una infección pélvica crónica y complicarse con infertilidad y embarazos ectópicos.

Linfogranuloma venéreo. Es una enfermedad de transmisión sexual sistémica debida a los serotipos L1, L2 y L3 de la biovariedad LGV. Aunque es una enfermedad de los adultos, se han reportado casos en niños.

El LGV es una infección linfática masiva con una lesión inicial ulcerativa en los genitales, acompañada de adenopatías regionales, dolorosas y supurativas.

La infección ano-rectal y la proctitis hemorrágica se han descrito. Esta enfermedad tiene un curso crónico prolongado.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo se realiza por medio del cultivo de tejidos. Como la chlamydia es un organismo

intracelular obligado, los cultivos tienen que ser de células epiteliales y no de exudados.

Los métodos de amplificación del ADN (PCR) son más específicos que los cultivos de células y más específicos y sensibles que las sondas de ADN, anticuerpos fluorescentes directos y el inmunoensayo enzimático.

Las pruebas para la identificación de los antígenos de las chlamydias son útiles para evaluar las muestras uretrales en los varones, el exudado cervical en las hembras y las secreciones conjuntivales en los lactantes. En caso de sospecha de abuso sexual, solo es aceptable el cultivo de la chlamydia.

Clásicamente la infección por chlamydias de las conjuntivas de los neonatos se diagnosticaba por medio de la coloración de Giemsa coloreando el raspado de las conjuntivas. La presencia de inclusiones citoplasmática coloreadas de azul era diagnóstica. La sensibilidad de esta prueba es muy variable, entre el 22 y el 95 %, en dependencia de la técnica empleada y la experiencia del examinador.

La determinación de los anticuerpos séricos es difícil de realizar y para esto están disponibles pocos laboratorios. En los niños con neumonía, unos títulos de IgM específica de 1:32 o mayores por el método de la MIF, es diagnóstica. Un aumento cuádruple o mayor de los títulos por el método de MIF de los antígenos del LGV o los títulos de la FC de 1:32 o mayor es sugestivo de LGV en presencia de manifestaciones clínicas compatibles.

En las infecciones por chlamydias se pueden encontrar los siguientes resultados indirectos en los exámenes de laboratorio que ayudan al diagnóstico: en los casos de neumonía: hiperinflación con infiltrados difuso bilateral en la radiografía de tórax, eosinofilia en sangre periférica y una IgG sérica elevada (≥ 5 g/L) y una IgM $\geq 1,1$ g/L. Sin embargo, la ausencia de estos hallazgos no excluye el diagnóstico.

Actualmente están disponibles pruebas antigénicas directas y cultivos para un diagnóstico específico. Son frecuentes las coinfecciones de las clamydias con otras infecciones de transmisión sexual: sífilis, gonorrea, hepatitis B y el VIH.

TRATAMIENTO

Los lactantes con conjuntivitis y neumonía son tratados con eritromicina oral a la dosis de 50 mg/kg/día dividida en 4 dosis/14 días. El empleo de la vía oral en el tratamiento de la conjuntivitis neonatal se debe a que el 50 % de los pacientes presentan la chlamydia en la nasofaringe o en otras localizaciones. También se hace

necesario en el 10 al 20 % de los casos realizar un 2do. curso de tratamiento.

- El tratamiento tópico de la conjuntivitis es inefectivo e innecesario. Se ha reportado una asociación entre la administración oral de eritromicina en los menores de 6 semanas y la aparición de la estenosis hipertrófica del píloro. La confirmación de esta asociación requiere de investigaciones adicionales, por lo que se sigue recomendando el tratamiento con la eritromicina en las infecciones por las chlamydias.

El tracoma endémico ha sido controlado en muchas ocasiones con la administración tópica de la tetraciclina (más raramente con la eritromicina). Una vez al día por períodos de 6 a 10 semanas o en forma intermitente. La eritromicina oral o la doxycycline por 40 días, se usa en los casos severos.

La azithropine de 1 a 6 dosis por vía oral es equivalente a 30 días de tratamiento tópico. La WHO recomienda para el tratamiento del tracoma una simple dosis de azithromicina a la dosis de 20 mg/kg por vía oral. Dosis máxima 1 g.

El tratamiento de las formas no complicadas de las infecciones del tracto genital en las adolescentes consiste en el empleo de la doxycycline oral a la dosis de 200 mg/día dividida en 2 dosis/7 días, o la azithropine con una dosis única de 1g por vía oral. La eritromicina y la azithropine son las drogas de elección en los niños de 6 meses a 12 años. La doxycycline está contraindicada durante el embarazo.

En el tratamiento del LGV el medicamento de elección es la doxycycline a la dosis de 200 mg/día dividida en 2 dosis/21 días, es el tratamiento preferido en los >8 años. Como alternativa tiene la eritromicina o el sulfasoxazole por 21 días, ambos a la dosis de 2 g/día dividida en 2 dosis.

MEDIDAS DE CONTROL

Se deben seguir las siguientes medidas de control.

- Identificar y tratar durante el embarazo a todas las embarazadas con infección por la CT, pues de esta forma puede prevenirse la infección del recién nacido. Se consideran casos de alto riesgo las embarazadas menores de 25 años y las mujeres con múltiples cónyuges sexuales, en estos casos se recomienda indicarle prueba de rutina el 1ro. y el 3er. trimestre del embarazo.
- La aplicación tópica profiláctica con nitrato de plata, eritromicina o tetraciclina para todos los recién nacidos para la prevención de la oftalmía gonocócica puede no prevenir la conjuntivitis neonatal por la chlamydia.

- Las madres y todos sus cónyuges sexuales de los lactantes infectados deben recibir tratamiento.
- Toda adolescente sexualmente activa debe ser evaluada rutinariamente para la infección por la CT durante el examen ginecológico, aún si no presenta síntomas. También es deseable realizarlo en las mujeres adultas entre 20 y 25 años particularmente aquellas que no usan consistentemente métodos anticonceptivos y tienen múltiples contactos sexuales con cónyuges diferentes.
- Todos los contactos sexuales de pacientes con infección por la CT, uretritis, no gonococcica, cervicitis mucopurulenta, epididimitis o enfermedad inflamatoria pélvica deben ser evaluados y tratados por infección por clamydias si el último contacto sexual fue dentro de 30 días de un caso índice sintomático o de 60 días con un caso índice asintomático.
- En los pacientes con LGV deben aplicarse las mismas medidas usadas en los casos de las infecciones de transmisión sexual.

Cólera

En la década del 90 se han producido cambios importantes en el conocimiento del cólera. La extensión del cólera epidémico al hemisferio occidental, la aparición en India de una cepa nueva y única del *Vibrio cholerae* y el descubrimiento de nuevos genes de virulencia, son algunos de ellos. El cólera no es más que la diarrea aguda acuosa causada por un grupo de enterotoxinas producidas por el *V. cholerae* del serotipo O₁ o serotipo B₁₃₉ (Bengala).

CAUSA

El *Vibrio cholerae* (VCH) es una bacteria gramnegativa, perteneciente a la familia *Vibrionaceae*, anaerobia facultativa, no esporulada, movable, ligeramente incurvada, dotada de un flagelo polar y con muchos serogrupos.

Hasta hace poco tiempo, solamente la enterotoxina producida por el organismo del serotipo O₁ eran causas de epidemias. El VCH O₁ se divide en 2 serotipos (Inaba y Ogawa) y 2 biotipos (el clásico y el Tor). El biotipo predominante actual es el Tor.

En 1992 se desarrolló una epidemia debida a un VCH toxigénico, serogrupo O₁₃₉ Bengal (una cepa toxigénica no-O₁) en India.

Los serotipos del VCH que no son el O₁ y el O₁₃₉ Bengal y las cepas toxigénicas del VCH O₁ pueden causar diarreas esporádicas, pero no causan epidemias.

El VCH sobrevive en agua caliente, salada con nutrientes y oxígeno. Se ha encontrado en las raíces de las plantas, en los mariscos lavados insuficientemente (camarones, cangrejos) y en los moluscos bivalvos crudos (almejas, ostras y mejillones).

La transmisión de persona a persona es muy rara y en las zonas endémicas afecta a los niños de 2 a 15 años.

En 1991 el cólera apareció en forma epidémica por primera vez en el siglo xx en el hemisferio occidental, comenzó en la costa norte de Perú, y se extendió posteriormente a gran parte de la América del Sur y Central. El número de casos reportados hasta 1993 fue 820 735 con una mortalidad de 0,8 %, que refleja el éxito del tratamiento actual de esta enfermedad, sobre todo el empleo de las sales de rehidratación oral. El serotipo aislado en esta epidemia fue el VCH 0₁ toxigénico, serotipo Inaba, biotipo El Tor.

En 1992 se aislaron cepas del VCH de un nuevo serotipo el VCH 0₁₃₉ en el transcurso de un brote en Madrás, en India. Este brote representa el primer cólera epidémico, que no está relacionado con el serotipo 0₁.

Los seres humanos son los únicos hospederos naturales documentados, pero el VGH puede vivir libremente en ambientes acuáticos. El modo usual de infección es la ingestión de agua o alimentos contaminados sobre todo los mariscos crudos o poco cocinados y el pescado crudo o cebiche.

El tratamiento del agua con cloro, yodo o hervida y una cocción adecuada de los alimentos mata al organismo. El período de incubación es de 1 a 3 días, con un rango de pocas horas a 5 días.

FISIOPATOLOGÍA

Los vibrios son muy sensibles a los medios ácidos, lo que hace que el estómago sea una barrera de protección importante para impedir su paso al intestino. Para que se establezca la infección se hace necesario que los vibrios colonicen el intestino delgado. Una vez colonizado el ID, sobre todo el duodeno y el yeyuno, los vibrios se adhieren a la mucosa y proliferan. Esto va seguido de la secreción de líquidos mediados por las enterotoxinas, que son las responsables de las manifestaciones clínicas del cólera. La mucosa no se altera durante la infección.

La pérdida del líquido en el cólera se debe a las enterotoxinas elaboradas por el vibrio. La toxina más importante es la toxina colérica que son proteínas periplasmáticas, cuyos genes estructurales (ctzA y ctzB) codifican una subunidad A activa enzimática y 5 sub-unidades B agrupadas en forma circular que se unen a las células. El receptor de la subunidad B es el gangliosido GM1.

La porción A1 de la subunidad A es una ADP ribosiltransferasa que activa la proteína G estimuladora de la adenilciclase, elevando los niveles del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). El aumento del AMPc en la mucosa intestinal causa la secreción de agua y electrólitos, característicos del cólera, al disminuir la absorción del sodio y del cloro en las vellosidades, aumentando la secreción activa del cloro y del agua por las criptas.

El papel de la 2da. toxina es que altera la función de la zona llamada de "occludens" (ocluidir) que es la que evita la difusión retrógrada hacia la luz intestinal de moléculas hidrosolubles a través de los espacios intercelulares. Al alterarse esta función, la mucosa intestinal se vuelve permeable y, por medio de la presión hidrostática, se filtran hacia la luz intestinal, agua y electrólitos, causando diarrea.

La 3ra. enterotoxina potencial (enterotoxina accesorias del cólera) parece estar relacionada con la intensidad de la pérdida de líquidos y electrólitos.

La subunidad B se une a los receptores celulares, pero no causa diarrea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El VCH 0₁ toxigénico causa un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Muchos niños infectados no manifiestan síntomas, algunos presentan diarrea ligera o moderada y relativamente una pequeña proporción (2 a 5 %) desarrolla formas severas de diarreas acuosas, vómitos y deshidratación (cólera grave).

Los niños con formas ligeras o moderadas de la enfermedad, presentan síntomas indistinguibles de aquellas diarreas producidas por otros patógenos.

Los niños con diarreas severas pueden morir dentro de pocas horas, si no se le administra un tratamiento adecuado.

Las características del cólera severo son causadas por las pérdidas masivas de agua y electrólitos. La enfermedad comienza como una diarrea sin cólicos abdominales ni fiebre. Las deposiciones pierden rápidamente su carácter fecal y se vuelven acuosas, decoloradas con manchas blancas de mucus, clásicamente descritas como diarreas como agua de arroz. Son inodoras, pero suelen acompañarse de un moderado olor a pescado. El vómito puede ser frecuente y a veces severo. Los pacientes pueden perder grandes cantidades de líquido por horas y en 24h pueden perder más del 10 % de su peso. Estas grandes pérdidas de líquido en los casos extremos pueden conducir a un colapso circulatorio y muerte en menos de 2h. Más comúnmente la diarrea produce una deshidratación severa con *shock* en 4 a 12h y si no se trata, fallece en 18h o en varios días.

Las deposiciones del paciente con cólera tienen altas concentraciones de sodio, potasio y bicarbonato. Además, dentro de las manifestaciones clínicas, se presenta un severo imbalance de electrolitos. La pérdida de bicarbonato lleva a la acidosis metabólica, que puede aumentar la frecuencia de los vómitos. Estos pueden impedir el reemplazamiento de los líquidos y los electrolitos, empeorando la acidosis. En los niños gravemente enfermos, con hipopotasemia y acidosis, la arritmia puede causar la muerte repentina.

También los pacientes con hipopotasemia pueden presentar íleo paralítico y distensión que dificulta la rehidratación oral. En el 10 % de los niños aparece somnolencia, coma y convulsiones. Cuando las convulsiones se asocian a la hipoglicemia, con frecuencia van seguidas de coma y muerte. Estudios realizados han demostrado que el 14,3 % de los niños con cólera complicado con hipoglicemia mueren en comparación con solo un 0,7 % de los casos de cólera sin hipoglicemia. Cuando se corrigen las pérdidas de los electrolitos puede aparecer tetania transitoria.

La deshidratación extrema y el *shock*, pueden llevar a una falla renal especialmente si no se reemplaza la deficiencia de volumen o si el reemplazamiento es inadecuado o si ocurre hipovolemia recurrente o prolongada.

DIAGNÓSTICO

El VCH puede ser cultivado en las muestras de heces fecales o en los vómitos, cuando se siembran en medios apropiados selectivos. Las colonias sospechosas son confirmadas serológicamente por aglutinación con antisueros selectivos.

Un aumento de 4 veces los valores de los títulos de los anticuerpos al vibrio, entre la fase aguda y la convalecencia, o una declinación de los anticuerpos 4 veces entre la convalecencia precoz y la tardía (más de 2 meses de intervalo) pueden confirmar el diagnóstico.

El pediatra no debe esperar la confirmación del laboratorio para iniciar el tratamiento en los casos clínicamente sospechosos.

TRATAMIENTO

Debido a que el cólera puede matar por deshidratación en unas pocas horas (2h) y que el 50 % de los casos severos no tratados pueden ser fatales, la rápida administración de un volumen efectivo de líquidos y electrolitos, es la piedra angular del tratamiento.

Cuando un paciente se presenta con diarreas, el grado de deshidratación debe ser evaluado rápidamente, ligero, moderado o severo. Particular hincapié debe ser prestado al estado mental del paciente (letargia o inconsciencia), la sed, la turgencia de la piel y el pulso.

También es importante valorar la diuresis y el patrón respiratorio, la frecuencia de las deposiciones y la severidad de los vómitos.

El tratamiento de elección son las sales de rehidratación oral de acuerdo con las demandas del paciente, salvo que el niño esté somnoliento, esté presente el íleo paralítico o un estado de *shock*, en estos casos se hace necesaria la rehidratación por vía intravenosa. (Ver EDA-Cólera en el Tomo II de esta obra.)

Se debe vigilar atentamente en todos los pacientes, el ingreso y las pérdidas de los líquidos (balance hidromineral) para determinar la cantidad de la solución que se debe administrar y recomenzar la toma de alimentos después de haber repuesto las pérdidas líquidas, que debe ser la más rápida posible para minimizar el impacto nutricional de la enfermedad. La alimentación precoz no afecta la frecuencia de las deposiciones ni la duración de la diarrea.

Las sales de rehidratación oral deben ser administradas después de cada diarrea o deposición. En los niños menores de 24 meses deben administrarse de 50 a 100 mL de estas sales después de cada deposición, los niños de 2 a 10 años, de 100 a 200 mL y en los mayores de 10 años lo que desee. Además de las SRO, los pacientes deben tomar agua *ad libitum*.

Los pacientes no deshidratados se le deben administrar las SRO para reemplazar las pérdidas y evitar la deshidratación.

Antibióticos. El tratamiento antimicrobiano resulta en una pronta erradicación del vibrio, reduce la duración de la diarrea y reduce el requerimiento de líquidos que hay que reemplazar. Debe ser considerado en los pacientes que están moderadamente o severamente enfermos.

Las drogas de elección son: la tetraciclina oral o en su lugar doxiciclina para ambos vibriones, el O_1 y el O_{139} .

Los casos resistentes a la tetraciclina deben emplearse el TMP/SMX, la eritromicina o la furazolidone.

El *Vibrio cholerae* O_{139} cepa Bengal típicamente no es susceptible al TMP/SMX ni a la furazolidone. La ciprofloxacina o la ofloxacina son agentes terapéuticos efectivos para las infecciones por el *V. cholerae* O_1 y el O_{139} Bengal, pero deben ser usados solamente en los niños mayores de 18 años.

MEDIDAS DE CONTROL

Higiene. La diseminación del cólera se produce por medio de los alimentos o agua contaminadas y necesita una gran cantidad de organismos para que se manifieste la infección, por lo que la desinfección y el hervir el agua previene la transmisión. Los alimentos como el pescado, arroz y los granos deben ser refrigerados rápidamente después de su uso. Un apropiado lavado de

manos después de la defecación y antes de preparar los alimentos o antes de comer es muy importante en la prevención.

Contactos. La administración de tetraciclina, doxiciclina o el TMP-SMX administrados dentro de las 24h de la identificación del caso índice puede efectivamente prevenir los casos primarios y secundarios de cólera en los contactos en el hogar. Estas medidas se recomiendan en aquellos casos donde las condiciones de higiene y sanitarias son pobres.

Vacuna. Las vacunas disponibles tienen un valor limitado, previene el 50 % de los inmunizados por solamente de 3 a 6 meses, no previene la excreción o la infección inaparente con el vibrio, y no está relacionado serológicamente con el serotipo O₁₃₉ Bengal, además, no protege contra esta cepa. Los viajeros, al utilizar las protecciones adecuadas, tienen un bajo riesgo de infección en los países con cólera.

La WHO no recomienda la inmunización para los viajeros que vienen o van hacia áreas infectadas con cólera y no es recomendada para los viajeros internacionales.

Escherichia coli

Las *Escherichia coli* (EC) son bacilos gramnegativos que viven como comensales en el intestino grueso, son inocuos, pero su habilidad de mostrar fenotipos diferentes le produce cambios que los convierte en cepas patológicas y en ocasiones, resistentes a los antibióticos.

Hasta el momento, se han identificado 5 tipos patógenos de EC asociados con las enfermedades diarreicas agudas en pediatría. Como la EC forma parte de la flora normal del intestino, la única forma de identificar las cepas patógenas es demostrando sus características de virulencia.

El mecanismo por medio del cual la EC produce diarrea está relacionado con la adherencia de los gérmenes a un receptor glicoproteico o glicolípido de las células epiteliales intestinales, seguido de la producción de una toxina que lesiona las células o altera su función intestinal.

La EC puede ser un patógeno oportunista cuando penetra en el tracto urinario o en la sangre, pues ella es causa común de infecciones urinarias, bacteriemia neonatal y meningitis. Estas cepas viven solamente en el aparato digestivo, pero tienen mecanismos adhesivos que aumentan su habilidad de persistir en el epitelio de la vejiga o adherirse a los vasos sanguíneos.

CAUSA

Cada una de las cepas patógenas de la EC tiene un set propio de antígenos somáticos (O) y flagelares (H).

Cada patotipo tiene características específicas de virulencia, muchas de las cuales son codificadas por medio de plásmidos.

Las características microbiológicas de la EC son las siguientes:

- La enfermedad causada por la ECEH O₁₅₇:H₇ presenta dos fases. La fase intestinal que se caracteriza por la formación de la lesión llamada de adhesión y borradura, con producción de una diarrea secretoria. Esta fase es seguida por una segunda que se caracteriza por la producción de la toxina-Shiga (toxina muy potente) que también es producida por la *Shigella dysenteriae*-1. La acción de esta toxina sobre la célula intestinal produce una colitis hemorrágica y la toxina circulante es la responsable del síndrome urémico-hemolítico.
- Las cepas ECEP son tradicionalmente consideradas como miembros específicos de los serogrupos de *E. coli* considerados epidemiológicamente como causa de diarrea infantil. Los ECEP tienen 12 serogrupos (O) que se adhieren a la mucosa del intestino delgado y producen la lesión llamada de adhesión y borradura. No producen la toxina-Shiga.
- Las cepas ECET colonizan el intestino delgado sin invadirlo y producen la enterotoxina estable al calor y/o la enterotoxina lábil al calor. La enterotoxina estable al calor es la responsable de la enfermedad.
- Las cepas ECEI son bacterias no fermentadoras de la lactosa típica y al igual que las especies de *Shigella* invaden la mucosa colónica donde se difunden lateralmente para inducir una respuesta inflamatoria local.
- Las cepas ECEA se identifican por su característico modo de adherirse en forma de apilar ladrillos en los medios de cultivo. Este organismo elabora una o más enterotoxina y produce daño a la mucosa intestinal.

Son básicamente los mismos organismos que se diferencian por la adquisición de rasgos patógenos específicos.

Las EC clínicamente se agrupan en dos formas:

- Causantes de diarreas no sanguinolentas: ECET-ECEP y el ECEA.
- Causantes de diarreas sanguinolentas: ECEH y el ECEI

EPIDEMIOLOGÍA

La transmisión se realiza por intermedio de las personas portadoras o sintomáticas, o por medio de los alimentos o aguas contaminadas con las heces fecales de humanos o animales.

La *E. coli* enterohemorrágica O₁₅₇:H₇ se elimina en las heces fecales del ganado vacuno y se transmite por medio de la leche no pasteurizada y de los alimentos poco cocinados, además por una variedad de vehículos contaminados con las heces fecales bovinas. La dosis infecciosa es baja (aproximadamente 100 microorganismos). La transmisión de la infección por contacto directo de persona a persona es muy frecuente. La frecuencia de la complicación (SUH) en pacientes infectados por el O₁₅₇:H₇ es aproximadamente del 5 al 10 %, pero suele ser mayor en los brotes epidémicos (15 %).

Las cepas de *E. coli* no-ECEH se asocian con enfermedades diarreicas agudas en los países subdesarrollados donde las fuentes de alimentos y del agua frecuentemente se contaminan y las facilidades para lavarse las manos son subóptimas. La diarrea producida por el ECET ocurre en todas las edades, pero es más frecuente en los niños. Estas cepas son las responsables de la diarrea del viajero. El período de comunicabilidad es durante todo el tiempo que dure la excreción de la bacteria.

El período de incubación para la mayoría de las cepas de la *E. coli* es de 10h a 6 días, pero la ECEH O₁₅₇:H₇ tiene un período de incubación de 3 a 4 días, que puede llegar hasta 8 días.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hasta el momento se han identificado 5 tipos patógenos de la EC.

- La *E. coli* enterohemorrágica (ECEH), también conocida como la EC productora de la toxina-Shiga o cepas de EC productora de verotoxinas, se caracteriza por producir: diarreas, colitis hemorrágica, síndrome urémico-hemolítico (SUH) y la púrpura trombocitopénica trombótica en el adulto (PPT). El EC O₁₅₇:H₇ es el prototipo de esta clase de bacterias. Frecuentemente, la infección por ECEH comienza con diarreas no sanguinolentas, que posteriormente se hacen sanguinolentas, ya sean a simple vista o por medio de la prueba de sangre oculta. Se acompañan de dolor abdominal, severo dolor a la defecación y la tercera parte presentan fiebre.
- En el SUH, la trombocitopenia es la primera manifestación. La anemia hemolítica posiblemente por lesión de los eritrocitos al pasar por los trombos formados en los pequeños vasos, precede generalmente a la azotemia. Las profundas anormalidades hematológicas durante y antes del SUH, así como los estudios histopatológicos apuntan a que este síndrome sea más bien un fenómeno trombótico y no una vasculitis.

- No se deben administrar antibióticos, narcóticos, drogas antiespasmódicas, así como antiinflamatorios no esteroideos, pues desencadenan el síndrome. La colitis hemorrágica es la infección intestinal más severa.
- La diarrea producida por *E. coli* enteropatógeno (ECEP) se caracteriza por ser acuosa, frecuentemente severa y complicada con deshidratación. También es causa de diarreas crónicas persistentes que retardan el crecimiento y el desarrollo del niño. Se presenta en los neonatos y en los niños pequeños menores de 2 años, sobre todo en los países subdesarrollados y en formas esporádicas o epidémicas. El mecanismo por el cual produce diarrea no está bien establecido, pero esta bacteria tiene vía de unión propia a la superficie de los enterocitos, borra las microvellosidades y crece como microcolonias densas directamente en la membrana de la célula afectada. Los ECEP son capaces de modificar la superficie celular para estimular su adhesión y lo realiza al inyectar las proteínas efectoras dentro de las células huésped por medio de una microjeringuilla molecular (sistema de secreción tipo-3) y así controla la organización de las moléculas del huésped debajo de las bacterias. Por medio de la inyección de otros factores virulentos de las bacterias en la célula, las uniones entre los enterocitos se alteran, lo que contribuye a la diarrea por permitir al líquido fluir fuera de ellos. La adhesión especializada con daño en el citoesqueleto celular es un mecanismo recurrente patogénico en las EC que causan enfermedad gastrointestinal.
- La *E. coli* (ECET) es una enfermedad autolimitada, no invasiva, de severidad moderada con diarreas líquidas acuosas y calambres abdominales. El ECET no daña el epitelio ni invade la célula, pero puede adquirir plásmidos que le permiten elaborar factores especializados de adhesión (fimbrias de adhesión) para las células epiteliales. Ellos también poseen toxinas que activan cambios que estimulan la secreción de iones y agua hacia la luz intestinal. Dos tipos de toxinas son producidas por el ECET: la LT lábil al calor y la ST estable al calor. Las LT son idénticas a la toxina del cólera en su mecanismo de acción.

Las ST no necesitan entrar en las células para ejercer su función, pues activan un receptor de membrana expresado en la superficie apical del enterocito llamado "guanylate cyclase tipo C".

La vía común final de estas dos toxinas es por medio de la activación de la secreción de cloro por medio del regulador de la conducción transmembrana de la fibrosis quística FCRT.

- Las infecciones producidas por *E. coli* (ECEI) son clínicamente similares a las producidas por la especies de *Shigella*. Aunque la disentería puede presentarse, la diarrea aguda suele ser acuosa sin mucus ni sangre. Los pacientes son febriles y en las heces fecales se detectan leucocitos.
- Las infecciones producidas por las cepas de *E. coli* (ECEA) producen diarreas líquidas, acuosas en los lactantes y niños preescolares en el mundo subdesarrollado. La ECEA se asocia frecuentemente con diarreas persistentes. (más de 14 días) y, por lo menos, segrega una toxina que distorsiona el citoesqueleto de las célula. Es un agente causal frecuente de las diarreas crónicas en pacientes con SIDA e interviene en la diarrea del viajero.

Las infecciones con ECET y ECEP que no son invasivas producen diarreas acuosas. La ECET causa un síndrome clínico similar al cólera, con diarrea moderada en muchos casos, pero que puede producir deshidratación severa. Más frecuente, la infección es autolimitada y dura menos de 1 semana. La ECEP causa un síndrome similar, pero la diarrea puede prolongarse 2 semanas o

más. La mayor duración de los síntomas está relacionada con el daño en la absorción de las microvellosidades, causando malabsorción e intolerancia a los alimentos. Tanto el ECET como el ECEP son causa común de la diarrea del viajero y ambos están asociados a la malnutrición en los países subdesarrollados.

Aunque los ECEH usan un mecanismo de adhesión similar al ECEP, las manifestaciones clínicas son marcadamente debidas a los efectos destructivos de la toxina Shiga. Entre los 2 y 5 días de ingerir alimentos contaminados con ECEH algunos desarrollan colitis hemorrágica con franca sangre en las deposiciones, que puede estar relacionada con dolor abdominal o sin él. Los síntomas regresan espontáneamente sin secuelas, pero algunos niños desarrollan el SUH que es considerado como la causa líder de la insuficiencia renal aguda en el niño.

Las toxinas afectan los enterocitos localmente, pero además lesionan los microcapilares adyacentes lo que causa gastroenteritis hemorrágica. La toxina es transportada por la circulación y concentrada en el riñón donde produce daño renal. La toma del SNC produce letargia e irritabilidad y en ocasiones, se acompaña de convulsiones. La hipertensión y los trastornos electrolíticos resultado de la falla renal también contribuyen a las manifestaciones del SNC. El 50 % de los niños con SUH requieren de diálisis renal transitoria. La mortalidad es del 5 al 10 % (Cuadro 112.17).

Cuadro 112.17. Clasificación de la diarrea asociada al *Escherichia coli*.

Tipo de <i>E. coli</i>	Epidemiología	Tipo de diarrea	Mecanismo patogénico
Enterohemorrágica	Colitis hemorrágica y síndrome urémico hemolítico en todas las edades y el síndrome posdiarreico de PTT en los adultos.	Sanguinolenta o no	Adherencia y borramiento. Producción de citotoxinas
Enteropatogénica	Diarrea aguda o crónica, endémica o epidémica en los lactantes	Acuosas	Adherencia y borramiento
Enterotoxigénica	Diarreas de los lactantes en los países subdesarrollados y diarreas de los viajeros a todas las edades	Acuosas	Adherencia y producción de enterotoxinas
Enteroinvasivas	Diarrea con fiebre a todas las edades	Sanguinolentas o no Disentería	Adherencia, invasión de las mucosas e inflamación
Enteroagregativa	Diarrea aguda o crónica en los lactantes	Acuosas, ocasionalmente sanguinolentas	Adherencia, daño de la mucosa

DIAGNÓSTICO

Las características clínicas de la enfermedad rara vez son lo suficientemente específicas para hacer el diagnóstico diferencial de los distintos tipos de *E. coli* patógenos. El diagnóstico depende en gran medida de los exámenes de laboratorio que están accesibles al médico y que son necesarios para diferenciar los *E. coli* de la flora normal de los patógenos. Las excepciones son el ECEH $O_{157}:H_7$ y el ECEI que pueden ser identificados presuntivamente o específicamente.

Los métodos de screening para el $O_{157}:H_7$ usan el medio de MacConkey con agar y sorbitol sustituyendo la lactosa. En el 90 % de las cepas de *E. coli* rápidamente fermentan el sorbitol mientras que las del $O_{157}:H_7$ no la fermentan. Posteriormente, se tipifican las cepas sorbitol negativas utilizando los antisueros para identificar si son $O_{157}:H_7$. Las sondas de ADN y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se utilizan en los laboratorios de referencia, para identificar los distintos serotipos.

El examen de los leucocitos en las heces fecales es frecuentemente positivo en los ECEI, pero negativos en las otras cepas productoras de diarrea, pues se trata de un indicador inespecífico.

TRATAMIENTO (VER EDA EN EL TOMO II DE ESTA OBRA)

La clave del tratamiento radica en la administración de líquidos y electrolitos. Este tratamiento se ocupa de la reposición y el mantenimiento por medio de las soluciones rehidratantes como las recomendadas por la Organización Mundial de la Salud. Debe fomentarse la realimentación precoz con leche materna o con la del biberón diluido en cuanto se ha corregido la deshidratación. El privar al niño de su alimentación durante un período prolongado provoca diarrea crónica y malnutrición.

Reposición hidroelectrolítica por vía oral. Los niños con gastroenteritis aguda sin deshidratación o con deshidratación leve, moderada y severas sin vómitos frecuentes y sin las manifestaciones clínicas de *shock*, de ileoparalítico, insuficiencia renal, síntomas de sepsis o toma de la conciencia, pueden ser tratados con una solución de rehidratación por vía oral (solución recomendada por la OPS). Su uso está basado en que los mecanismos de absorción activa del sodio no se modifican y permanecen efectivos en todos los tipos de diarreas agudas. Estos mecanismos dependientes de un sistema de cotransporte pueden ser estimulados por numerosos nutrientes: glucosa, galactosa, glicina y péptidos. De esta forma, la absorción del sodio y la glucosa se ve facilitada por la presencia concomitante de ambos en la luz intestinal, siguiendo la absorción del agua pasivamente al movimiento del sodio.

La forma recomendada por la OPS tiene la siguiente composición:

Sodio = 90 mm/L	* Esta forma se prepara añadiendo a un litro de agua.
Potasio = 20 mm/L	3,5 g de cloruro de sodio
Cloro = 80 mm/L	2,5 g de bicarbonato de sodio
Bicarbonato = 30 mm/L	1,5 g de cloruro de potasio
Glucosa = 111 mm/L	20 g de glucosa

Antibióticos

Los antibióticos no están indicados de una forma sistemática en los niños con enfermedad diarreica aguda. Esto se debe a las siguientes razones:

- Un gran número de las diarreas agudas es de origen viral.
- La mayoría son autolimitadas.
- Los antibióticos no actúan sobre las toxinas producidas por *E. coli*.
- Los antibióticos desequilibran el ecosistema intestinal bacteriano.
- Pueden prolongar el período de excreción del germen.

Solamente deben indicarse en aquellos casos de las infecciones invasivas severas como las producidas por los ECEI. Por otra parte, están contraindicados en la colitis hemorrágica causada por el ECEH ($O_{157}:H_7$). Debe establecerse un cuidadoso seguimiento de los pacientes con colitis hemorrágica para detectar precozmente el SUH (hemograma, urea y creatinina). Si no se presentan evidencias de hemólisis, trombocitopenia o neuropatía, 3 días después de la resolución de la diarrea el riesgo de desarrollar el SUH es muy poco probable.

Inhibidores del peristaltismo (tintura de opio, elixir paregórico, codeína, atropina y loperamida). Están contraindicados, pues al inhibir la motilidad intestinal, retrasan la eliminación bacteriana, anulando un mecanismo importante de defensa del intestino. También favorecen la adherencia de las bacterias al epitelio intestinal, lo que facilita la translocación bacteriana con el consiguiente riesgo de septicemia y una mayor acción de las enterotoxinas.

El kaolin, la pepsina, el hidróxido de aluminio y el bismuto se consideran medicamentos inútiles y que además pueden ser peligrosos cuando se indican en la enfermedad diarreica aguda.

Ehrlichiosis-Anaplasmosis

El aumento de la incursión del hombre al interior de áreas rurales salvajes durante la última mitad del siglo xx, ha precipitado el conocimiento y el interés de nuevos patógenos transmitidos por garrapatas.

Primeramente reconocido como un agente infeccioso de perros y rumiantes, los miembros del género

Ehrlichiosis fueron ignorados por largo tiempo como patógenos importantes hasta 1987 cuando el primer caso parecido a la *Ehrlichia canis* fue detectado en los humanos.

CAUSA

Los miembros del género *Ehrlichia* son organismos pequeños (0,5 a 1,5 μ), gram negativos, pleomórficos y obligados intracelulares. Son transmitidas por las picaduras de artrópodos a través de la piel donde son fagocitados por los leucocitos circulantes, se reproducen intracelularmente y forman una microcolonia de cuerpos elementales llamada mórula. Estas mórulas se rompen y liberan en la circulación los cuerpos elementales, donde estos cuerpos infectan otros leucocitos. El tipo de leucocito principal que es infectado por la ehrlichia es importante para la diferenciación de la especie.

En Estados Unidos, la *ehrlichiosis* humana es causada por dos especies de bacterias intracelulares diferentes. La ehrlichiosis monocítica humana (EMH) causada por la infección con la *Ehrlichia chaffeensis*, y la anaplasmosis humana causada por la *Anaplasma phagocytophilum*, anteriormente conocida como ehrlichiosis granulocítica humana (EGH) y la enfermedad causada por la *E. ewingii*, llamada por distintos nombres, pero sobre todo como *ehrlichiosis ewingii*.

Una 4ta. *ehrlichia* patógena para el humano ha sido reportada en Japón (*Ehrlichia sennetsu*), ahora conocida como neorickettsia que causa un síndrome autolimitado parecido a la mononucleosis, conocida como fiebre de sennetsu y que no es transmitida por la garrapata. Actualmente todas estas bacterias son clasificadas en la familia *Anaplasmataceae*.

EPIDEMIOLOGÍA

La anaplasmosis es transmitida por la garrapata de piernas negras (*Ixodes scapularis*) que es el mismo vector de la *Borrelia burgdorferi* (el agente de la enfermedad de Lyme). Los principales reservorios mamíferos, para la ehrlichiosis humana están por ser identificados, aunque el venado de rabo blanco y el ratón de patas blancas pueden ser infectados por la *E. chaffeensis*.

Al igual que otras enfermedades transmitidas por garrapatas, muchos casos de EMH ocurren esporádicamente, sin embargo, también han sido reportados conglomerados de casos. Un brote de EMH fue reportado en una unidad de reservistas después de una semana de ejercicios de entrenamiento en New Jersey en 1985. La EGH presenta muchas características epidemiológicas con la EMH incluyendo la exposición a las garrapatas, residencia rural, en los mayores de 40 años y menor frecuencia en verano y primavera. El período de incubación es de 3 a 6 días.

PATOGENIA

Aunque los pacientes con ehrlichiosis humana monocítica o granulocítica frecuentemente se presentan con una enfermedad similar a la rickettsiosis vasculotrópica, la patogenia es claramente diferente porque la infección de la célula endotelial es rara en la ehrlichiosis. El mecanismo patogénico es pobremente conocido, pero el resultado final parece ser una proliferación difusa de los mononucleares llevando a la formación de granulomas EMH, o infiltrados histiocíticos y activación del sistema granulocítico mononuclear con un consumo de plaquetas y leucocitos (EMH-anaplasmosis).

Esta activación resulta en una moderada o severa leucopenia y trombocitopenia en presencia de una médula ósea reactiva e hiper celular, y en algunos casos se asocian con hemorragias severas o infecciones oportunistas secundarias con marcada mortalidad.

El hígado y otros órganos específicos se lesionan por un mecanismo hasta ahora desconocido, que parece no estar relacionado con la acción directa de la ehrlichia.

Una observación no explicada en los casos severos de EMH y anaplasmosis es la aparición de un daño alveolar difuso con un cuadro clínico de distrés respiratorio del adulto, que parece que tampoco está relacionado con la acción directa de la bacteria.

Meningitis linfocítica con un LCR con pleocitosis linfocítica puede presentarse en el EMH.

Loa hallazgos patológicos más comunes es: infiltrado linfocitario difuso perivascular moderado, apoptosis moderada, hiperplasia de la células de Kupffer, hepatitis lobular moderada y un infiltrado importante de mononucleares en el bazo, ganglios y médula ósea, en la cual ocasionalmente se observan células con eritrofagocitosis y granulomas del hígado y la médula ósea en los pacientes con infección por la *E. chaffeensis*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las dos especies de ehrlichiosis más frecuentes son: la *Ehrlichiosis monocítica humana* (EMH) y *Anaplasmosis* (la antigua *Ehrlichiosis granulocítica humana*, EGH). Estas dos enfermedades tienen causas diferentes, pero síntomas y signos similares. Su severidad varía de formas subclínicas a fatales. El inicio de los síntomas generalmente ocurre una semana después de la exposición a la garrapata, pero puede presentar un rango de 0 a 34 días.

Se caracterizan por un inicio brusco que comienza con fiebre (< 39°C), cefalea, mialgia y escalofríos. Menos frecuentes serían: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, tos y confusión mental (Cuadro 112.18).

Cuadro 112.18. Cuadros clínicos de pacientes con ehrlichiosis.

Más frecuentes	Frecuentes	Ocasionales
Fiebre	Náuseas	Síndrome de <i>shock</i> tóxico
Cefaleas	Tos/disnea	Complicaciones miocárdicas
Mialgias	Rash	Plexopatía braquial
Escalofríos	Vómitos	Fiebre prolongada
Malestar general	Dolor abdominal	Hipotensión
Historia de picadura de garrapatas	Confusión	Adenopatias
	Artralgias	Faringitis
	Anorexia	Conjuntivitis
		Síndrome de distrés respiratorio

El rash está presente en la 3ra. parte de los pacientes; es mucho más frecuente en los niños. Puede presentarse después de varios días de la enfermedad y es de corta duración. Se localiza principalmente en el tronco y respeta las manos y los pies y no se relaciona con el sitio de la picadura de la garrapata. Se han descrito varios tipos de rash: macular, papular, reticular, maculopapular y petequial.

El 20 % de los casos de la EMH tienen manifestaciones clínicas de invasión del SNC.

Otras complicaciones severas incluyen: falla respiratoria o renal, infecciones oportunistas y hemorragias. La neutropenia puede estar asociada con infecciones oportunistas: infecciones por el virus herpes y candidiasis diseminada.

Las características del laboratorio son: leucopenia, trombocitopenia y transaminasas hepáticas elevadas. El conteo de leucocitos varía entre 1 300 y 4 000 mL, desviación hacia la izquierda frecuente. Puede presentarse linfocitosis entre el 2do. y el 3er. día del inicio del tratamiento con antibióticos

La transaminasas aspartato-aminotransferasa y la alanina-aminotransferasa pueden elevarse a valores 10 veces por encima de lo normal. La fosfatasa alcalina y los niveles de la bilirrubina usualmente se alteran, pero en menor proporción. Estas enzimas frecuentemente se normalizan después de varios días de tratamiento con los antibióticos adecuados.

DIAGNÓSTICO X

El Centro para el Control y Prevención de la Enfermedad (CDC) considera como confirmado todo caso con un incremento cuádruple o mayor en los títulos de anticuerpos por la prueba de inmunofluorescencia (IFA) entre las tomas séricas de la fase aguda y la de convaleciente (idealmente colectados con una separación de 3 a 6 semanas).

El diagnóstico también se realiza por la prueba del PCR para identificar las secuencias del ADN de la

ehrlichia en una muestra clínica y por la identificación de las microcolonias intracitoplasmáticas de la *Ehrlichia* (mórula).

En la fase aguda de la infección cuando los anticuerpos no pueden ser detectados, la ampliación por el PCR de las secuencias del ADN de las *E. chaffeensis* y la *A. phagocytophilum* tiene una sensibilidad entre 50 y 86 %.

TRATAMIENTO

La droga específica es la doxycycline a la dosis de 3 a 4 mg/kg/día, dividida en 2 dosis. La efectividad clínica del cloranfenicol es incierta. El tratamiento precoz es fundamental para disminuir las complicaciones.

La duración del tratamiento debe ser hasta 3 días después de la desaparición de los síntomas agudos, como promedio la duración es de 5 a 7 días.

En los casos severos se puede emplear la doxycycline en forma de bolus por vía oral o intravenosa a la dosis de 2,2 mg/kg/dosis cada 12h seguido de 2,2 mg/kg/dosis dividido en 2 dosis el segundo día. Dosis máxima 300 mg.

PREVENCIÓN

La infección por la ehrlichiosis puede ser prevenida evitando la picadura de la garrapata. La actividad laboral en zonas con alta densidad en garrapatas debe ser evitada o disminuida, particularmente durante los meses en los cuales la abundancia es mayor. Si la exposición es inevitable, son necesarias medidas de protección tales como: uso de camisas de mangas largas, ropa con color parecido al fuego y la aplicación de repelentes en la piel y en la ropa; estos son medios efectivos que impiden la adherencia de la garrapata a la piel. Debido a que la garrapata necesita para su alimentación un tiempo prolongado de adherencia a la piel (24 a 36h) así como también para transmitir la infección, el examen minucioso de la piel de todo el cuerpo y la eliminación rápida de la garrapata adherida a la piel, reduce el riesgo de la infección de forma considerable.

Debido a que el riesgo de infección es generalmente muy bajo, el tratamiento profiláctico con antibióticos no es rutinamente necesario.

Enfermedad por arañazo de gato

La enfermedad por arañazo de gato (FAG) fue descrita por *Debré et al.* en 1950, se trata de una enfermedad infecciosa, benigna, autolimitada, relativamente frecuente que se caracteriza por adenopatías crónicas que se presenta en niños y adultos después del contacto con o sin arañazo de un gato. En los pacientes inmunocomprometidos pueden desarrollar serias enfermedades sistémicas. Aunque los antibióticos son frecuentemente indicados hay muy pocas evidencias de su efectividad en los estudios clínicos controlados publicados en la literatura.

CAUSA

La *Bartonella henselae* es el agente causal de la FAG. Es un bacilo gramnegativo, de lento crecimiento que también ha sido identificado como el agente infeccioso de la angiomasitosis bacilar y de la peliosis hepática (hepatitis peliosis), dos infecciones que han sido reportadas sobretodo en los pacientes infectados por el VIH.

La *Bartonella henselae* está estrechamente relacionada con la *Bartonella quintana*, el agente causal de la fiebre de las trincheras y también de la angiomasitosis bacilar.

Antiguamente la bartonella se clasificaba en el género de las *Rochalimaea*, pero actualmente pertenece al género de las *Bartonellaceae*.

EPIDEMIOLOGÍA

La FAG se cree que es una enfermedad relativamente frecuente, pero su verdadera incidencia se desconoce. La mayoría de los casos ocurren en los menores de 20 años de edad. Los gatos son los reservorios principales de la bartonella y la presencia de bacteriemia o de anticuerpos a la *B. henselae* en los gatos relacionados con pacientes con FAG es común.

Más del 90 % de los pacientes tienen una historia de contacto reciente con gatos, preferentemente con gatitos de menos de 12 meses, que suelen estar sanos. Reportes anecdóticos de posible transmisión por otro animal, tales como perros o monos, o por objetos inanimados, han sido señalados. La transmisión de persona a persona no está reportada. La pulga del gato (*Ctenocephalides felis*) puede estar relacionada con la transmisión entre los gatos, pero esta pulga no se cree que sea responsable de transmisión de gatos a humanos. El período de incubación es de 7 a 12 días, entre el arañazo y la aparición de la lesión primaria cutánea y de 5 a 50 días (media 12 días) entre la lesión inicial y la aparición de la adenopatía.

PATOGÉNESIS

Al inicio de la infección y en pacientes inmunocompetentes el examen histológico de la piel y los ganglios revelan hiperplasia linfocítica y proliferación arteriolar. Los granulomas con células gigantes multinucleares aparecen posteriormente y cuando estos granulomas coalescen, la necrosis y la infiltración de neutrófilos causa la formación de los microabscesos estrellados. Estos hallazgos también han sido hallados en biopsias de pacientes con linfogranuloma venéreo, tuberculosis y tularemia, pero la concurrencia de granulomas con microabscesos sugiere FAG. En los ganglios se reconocen tres estadios (pueden presentarse entremezclados): el primero se caracteriza por un aumento generalizado del ganglio con engrosamiento de la corteza e hipertrofia de los centros germinales. Los linfocitos predominan y aparecen los granulomas; en el estadio intermedio, el granuloma se hace más denso, se fusiona y se infiltra por medio de los leucocitos polinucleares. La necrosis central de estos granulomas comienza en este estadio y es progresiva; el último estadio se caracteriza por la formación de grandes senos llenos de pus. Este material purulento puede romperse en los tejidos vecinos. Tardíamente en la enfermedad se presentan microabscesos estrellados. Similares granulomas han sido hallados en el hígado y en las lesiones osteolíticas de los huesos, cuando estos órganos son invadidos.

El estudio de la biopsia no presenta los microorganismos con las coloraciones de rutina. Cuando se utiliza la coloración de Warthin-Starry, se observan grupos de bacilos pleomórficos, primero en las paredes de los vasos, en los macrófagos que limitan los senos, en los hematíes y en los microabscesos. Esta coloración de plata no diferencia entre la *B. henselae* y otras *Bartonella sp.*

En los pacientes inmunocomprometidos que tienen angiomasitosis bacilar, las manifestaciones histológicas son algunas veces diferentes con proliferación vascular e infiltración de neutrófilos, más frecuente que la presencia de granulomas y la formación de microabscesos estelares. La biopsia hepática típicamente muestra múltiples granulomas y los abscesos estrellados y en algunos casos los microorganismos cuando se emplean las coloraciones especiales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La FAG es una de las enfermedades que causan en el niño una linfadenitis crónica. El caso típico debuta con un arañazo o mordida de un gato, seguida por el desarrollo de una pápula roja carmelita en el sitio del contacto 7 a 12 días después. La adenopatía regional ocurre 1 o varias semanas después. Los ganglios más afectados son los cervicales y los axilares, pero también otros como: submaxilares, preauriculares femorales e inguinales. Los ganglios afectados pueden ser muy pequeños y no detectados, hasta

ganglios de varios centímetros. Son ganglios dolorosos, calientes, más o menos firmes y eritematosos.

En este momento, la lesión primaria puede estar presente en forma de una pápula eritematosa con costra, de 2 a 6 mm de diámetro. El 85 % de los casos presentan una sola adenopatía y en menos del 2 % desarrollan adenopatías no contiguas bilaterales; las adenopatías generalizadas son mucho más raras.

La mayoría de los casos la adenopatía presenta una resolución gradual en varios meses, pero en el 20 % el curso es mucho más prolongado, entre 6 y 12 meses y a veces hasta 24 meses. Entre el 12 y el 48 % de las adenopatías supuran. La 3ra. parte de estos casos presentan fiebre $<38^{\circ}\text{C}$ por una a dos semanas. Similarmente la 3ra. parte se asocian a la fatiga que puede persistir por largo tiempo (Fig. 112.17).

Atípicas presentaciones han sido descritas, recientes estudios mostraron que del 20 al 25 % de los casos consultan por otras razones y no por adenopatías.



Fig. 112.17. Adenopatía por FAG.

El 3 % desarrollan el síndrome de Parinaud que también puede ocurrir en otras infecciones como tularemia, tuberculosis y sífilis. Se caracteriza por conjuntivitis unilateral y adenopatía regional (preauricular y menos común submaxilar). En estos casos el germen es inoculado en la conjuntiva o en el párpado por medio de un arañazo o de una lamedura o mordido. Frecuentemente, el niño lleva el organismo al ojo por intermedio de las manos. Los síntomas regresan en varios meses sin secuelas.

El síndrome febril prolongado de origen desconocido sin adenopatías es el síntoma de presentación en el 10 al 30 % de los casos.

La invasión del SN se produce en cerca del 3 % de los pacientes y suele manifestarse por encefalitis, mielitis, neuropatía periférica, convulsiones y retinitis.

También se han reportado casos con toma visceral caracterizada por dolor abdominal y hepatoesplenomegalia. La toma de las vísceras abdominales debe ser

sospechada cuando los resultados del ultrasonido y del TAC muestran defectos múltiples en el hígado, más raramente en el bazo. Estas lesiones aparecen como ovales, redondas o irregulares con un tamaño de 3 mm a 3 cm. Después de varios meses, la lesión se calcifica y regresa. Generalmente estas formas viscerales tienen un curso autolimitado.

Más raramente estos pacientes presentan eritema nodoso que regresa sin secuelas en semanas. También se han reportado osteomielitis aunque muy raramente.

En los últimos años se han reportado un número de casos de FAG asociados con otras enfermedades. Una revisión de pacientes con púrpura de Henoch-Shonlein se encontró un aumento significativo de los títulos de anticuerpos al *B. henselae* comparado con grupos controles, sugiriendo una asociación de infección previa de la FAG con el desarrollo de la púrpura. La bartonelosis sistémica ha sido reportada con coinfección con el virus de Epstein-Barr, y casos de rechazo de trasplante renal agudo debidos a la FAG han sido reportados. Por tanto, está demostrado que las presentaciones atípicas de la FAG están siendo reconocidas más comúnmente que en años anteriores y los pediatras deben estar al tanto de estas manifestaciones.

FAG en pacientes inmunocomprometidos. Las infecciones por *Bartonella* pueden presentarse de modo diferente en los pacientes inmunocomprometidos, especialmente en los pacientes con SIDA. La angiomasia bacilar y la peliosis bacilar son los síndromes clínicos más frecuentes en estos pacientes. La angiomasia bacilar se caracteriza por presentar lesiones de la piel no dolorosas, firmes, de color rojo púrpura que pueden variar de unos pocos milímetros a unos pocos centímetros. Estas lesiones pueden ser papulares o nodulares y pueden ser indistinguibles del granuloma piogénico, sarcoma de Kaposi o algunos tipos de hemangioma. Si el tratamiento con antibióticos no es iniciado es probable que se disemine la infección.

La peliosis bacilar se caracteriza por vasoproliferación dentro de hígado y bazo y ocasionalmente en los ganglios abdominales y en la médula ósea. Histológicamente presenta quistes llenos de sangre que pueden estar rodeados por fibrosis donde es fácil la identificación del bacilo.

DIAGNÓSTICO

La prueba de anticuerpos por fluorescencia indirecta (IFA) para la identificación del antígeno de la *Bartonella* es muy útil para el diagnóstico. La reacción por la prueba del PCR está disponible en algunos laboratorios. Si está presente tejido invadido (biopsias etc.) la enfermedad puede ser diagnosticada utilizando la coloración de Warthin-Starry,

sin embargo, esta prueba no es específica para la *B. henselae*. Exámenes histológicos y microbiológicos son útiles para excluir otras enfermedades. Las lesiones histológicas de los ganglios son muy útiles, pero no patognomónicas. La prueba cutánea no debe ser usada.

TRATAMIENTO

En sus comienzos, el tratamiento es sintomático, pues la enfermedad usualmente es autolimitada y regresa espontáneamente en 2 a 4 meses. Los ganglios supurados y dolorosos pueden tratarse con aspiración con agujas, para mejorar la sintomatología, pues la extirpación quirúrgica es innecesaria.

El uso de antibióticos debe reservarse para los pacientes severamente enfermos o agudamente infectados con síntomas sistémicos, particularmente en pacientes con hepatoesplenomegalia y en casos de grandes adenopatías dolorosas y en pacientes inmunodeprimidos.

No existen ensayos clínicos bien controlados que demuestren la efectividad de la terapia antimicrobiana en la FAG. La mayoría de los ensayos demuestran una discordancia entre los resultados in vitro y la efectividad clínica. En muchos pacientes, el diagnóstico se sospecha en presencia de una falla del empleo de los β -lactam en posible infección estafilococcica. En estos casos, se recomienda el empleo de azitromicina (500 mg el primer día, y 250 mg los días del 2do. al 5to.). En los lactantes la dosis sería 10 mg/kg/24h el primer día, y 5 mg/kg/24h los días de 2do. al 5to. Este tratamiento muestra una reducción del volumen de las adenopatías en el 50 % en los primeros 30 días de tratamiento, después de este tiempo no se presentan diferencias en el tamaño, ni se presentan otros beneficios. Está demostrado que la enfermedad en la mayoría de los casos es autolimitada, con resolución en semanas o meses y que el tratamiento antimicrobiano produce muy pocos beneficios clínicos.

Algunos reportes recomiendan en forma empírica el empleo de algunos antibióticos por vía oral (rifampin, TMP-SMX y ciprofloxacina), y señalan que la gentamicina puede ser efectiva.

Los pacientes inmunocomprometidos que tienen angiomatosis bacilar o peliosis bacilar deben ser tratados con antibióticos. La eritromicina o la doxiciclina sola o en combinación con gentamicina o rifampin deben ser indicadas. El tratamiento resulta en una mejoría significativa que puede ser inmediata u ocurrir lentamente. Se pueden producir recidivas, por lo que el tratamiento puede ser prolongado.

Se han reportado mejoría de los síntomas después del inicio de cursos de esteroides, específicamente en unos pocos pacientes con invasión ocular, encefalopatía y hepatoesplenomegalia, que no han mejorado con los antibióticos.

Fiebre por mordeduras de ratas

La fiebre por mordedura de rata agrupa dos enfermedades bien diferenciadas clínicamente. Una es de origen espirilar y la otra de origen estreptobacilar.

CAUSA

Los agentes causales de la fiebre por mordedura de rata son: *Streptobacillus moniliformis* (bacilo pleomórfico, microaerófilico y gramnegativo) y el *Spirillum minus* (una espiroqueta corta muy enrollada y gramnegativa).

EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre por mordedura de rata es una enfermedad zoonótica. El *S. moniliformis* (50 %) y el *S. minus* (25 %) se encuentran en las secreciones del aparato respiratorio superior de los animales infectados.

El *S. moniliformis* es transmitido por las mordeduras de la rata, ratones, gatos y ardillas y por ingestión de alimentos o derivados de la leche contaminados. También se han reportado casos por contacto con animales infectados.

El *S. minus* es transmitido por la mordedura de ratas y ratones. En raras ocasiones, ambos agentes infecciosos han sido reportados capaces de ser transmitidos de persona a persona y por medio de las transfusiones de sangre.

El período de incubación del *S. moniliformis* es de 3 a 10 días, pero puede prolongarse hasta por 3 semanas. Para el *S. minus* es de 7 a 21 días.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los agentes causales de la fiebre por mordedura de rata produce manifestaciones clínicas comunes y manifestaciones específicas.

Las manifestaciones comunes son: fiebre de comienzo brusco, escalofríos, un rash maculopapular o petequeal predominante en las extremidades, dolores musculares y cefaleas.

Manifestaciones específicas

Streptobacillus moniliformis: Este germen produce la enfermedad de Haverhill que se caracteriza por un comienzo brusco con fiebre y escalofríos. El 50 % de los casos tienen asociado una poliartritis migratoria no supurativa o artralgias. La mordedura inicial cura rápidamente con poca o ninguna manifestación de infección.

Las complicaciones incluyen: abscesos de los tejidos blandos y órganos sólidos, artritis, neumonía, endocarditis, miocarditis, pericarditis y meningitis.

Spirillum minus: Este germen produce el sodoku que se caracteriza por un período inicial de aparente

curación del sitio de la mordedura, que luego evoluciona hacia la ulceración, linfangitis regional y adenopatías, acompañada de un rash en forma de placas de color rojo o moradas que ocurre días o semanas después de la cura de la lesión primaria. Raramente se acompaña de artralgias que pueden ser severas, pero sin derrame articular.

En los niños no tratados, la fiebre persiste por 3 ó 4 días. En este momento desaparecen los síntomas, el rash y cura la lesión inicial. Este período asintomático persiste por varios días y reaparece después un segundo brote. Este patrón recidivante puede continuar en los casos no tratados por espacio a veces hasta de un año, pero termina curando espontáneamente. La evolución fatal es muy rara (1 %) y puede asociarse con meningitis, endocarditis y miocarditis.

DIAGNÓSTICO

En los pacientes con el antecedente de mordedura de rata, el diagnóstico diferencial debe hacerse entre las dos formas clínicas. La forma producida por el *S. moniliformis* tiene un período de evolución más corto, el sitio de la inoculación cura sin supurar y la linfangitis y las adenopatías son raras.

El *S. moniliformis* puede aislarse de la sangre, líquido sinovial, aspiración de los abscesos o del material del sitio de la lesión, utilizando medios de cultivos enriquecidos con sangre, suero o líquido ascítico.

El *S. minus* no ha sido aislado en los medios artificiales. El organismo puede ser visualizado por medio de la microscopía a campo oscuro en muestras de sangre, exudado de la lesión inicial y de las adenopatías.

Las muestras de sangre también deben ser coloreadas con Giemsa o coloración de Wright. El *S. minus* puede ser recuperado de la sangre, adenopatías o lesiones locales por medio de la inoculación intraperitoneal en ratas o curieles.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección es la penicilina procaínica por vía intramuscular a la dosis de 600 000 a 1 200 000 U/12h/10 días. En los casos severos puede utilizarse la penicilina G intravenosa por 5 días seguida de penicilina oral. En los pacientes alérgicos pueden usarse como alternativas: la tetraciclina en niños mayores de 8 años, cloranfenicol o estreptomina.

Gonococo

La *Neisseria gonorrhoeae* (NG) produce variadas formas de infección en las mucosas. La más frecuente es la de la mucosa genitourinaria y más raramente la mucosa rectal, la orofaringe y a la conjuntiva. Se transmite por contacto sexual o perinatal;

se considera la segunda después de las chlamydias en el número de casos reportados.

CAUSA

El NG es un diplococo intracelular inmóvil, aerobio, gramnegativo, no esporulado y oxidasa positiva, que aplana las superficies adjuntas. Se diferencia de las otras especies de *Neisseria* por fermentar la glucosa, pero no la maltosa, la sucrosa y la lactosa. Posee una envoltura compuesta de una membrana interna citoplasmática, una capa media de peptidoglican y otra membrana externa. Esta última capa contiene los lipooligosacáridos (endotoxina), fosfolípidos y una variedad de proteínas que contribuyen a la adherencia celular.

Los dos sistemas empleados para caracterizar el gonococo son: la serotipización y la auxotipización.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por el NG ocurre solo en humanos y la fuente del microorganismo son las secreciones o exudados de las mucosas infectadas. El NG es comunicable todo el tiempo que la persona porte el microorganismo.

La transmisión se produce por contacto íntimo, en el contacto sexual, durante el parto y raramente en los niños prepuberales por contactos familiares.

El abuso sexual debe ser siempre sospechado en todo niño que presente una infección por el NG, o una colonización en los genitales, recto o faringe antes de la pubertad y en los adolescentes que niegan ser sexualmente activos.

Los adolescentes entre 15 y 19 años tienen la mayor incidencia reportada de la infección por el NG, seguida de las personas entre 20 y 24 años. La infección concurrente con *Chlamydia trachomatis* es común.

Un número cada vez mayor de los gonococos aislados muestra una resistencia significativa a la penicilina. Esta resistencia es de dos tipos básicos:

- La producción de β -lactamasa mediada por los plásmidos que producen resistencia absoluta, y
- La resistencia mediada por los cromosomas, que no depende de la producción de la β -lactamasa y que confiere resistencia relativa (1,0 a 4,0 ug/mL).

Los gonococos productores de β -lactamasa son resistentes a todas las penicilinas y cefalosporinas de la primera generación, pero no de las 2das. y 3ra. generación.

FISIOPATOLOGÍA

La invasión de las mucosas por el NG produce una respuesta inflamatoria local que origina un exudado purulento constituido por los polinucleares, suero, y el epitelio descamado. La endotoxina del gonococo (lipooligosacárido) muestra citotoxicidad directa, provocando estasis de los cilios

y descamación de las células epiteliales ciliadas. Una vez que el gonococo atraviesa la barrera mucosa se une a una IgM bactericida y al complemento, causando una respuesta inflamatoria aguda en el espacio subepitelial. Se supone que la citotoxicidad del gonococo se debe a las citoquinas, sobre todo al FNT.

La secreción purulenta puede bloquear los conductos de las glándulas parauretrales (de Skene) o las vaginales (de Bartolin) provocando quistes o abscesos. Si el paciente no es tratado, el exudado inflamatorio es reemplazado por fibroblastos y el tejido así formado puede provocar estenosis uretral. Los gérmenes pueden ascender por vía genitourinaria causando endometritis, salpingitis y peritonitis aguda, llamada en su conjunto enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) en las mujeres pospuberales y uretritis o epididimitis en los varones pospuberales.

Los gonococos que invaden los linfáticos y los vasos sanguíneos producen adenopatías inguinales, abscesos perineales, perianales, isquiorrectales y periprostáticos y por último, la enfermedad gonocócica diseminada.

Para que se establezca la infección por la NG, el gonococo debe unirse primero a las células del huésped, una proteasa del gonococo inactiva la IgA, por lo que este es un factor importante de colonización o infección de la superficie de las mucosas del huésped. Los gonococos se adhieren a las microvellosidades de las células epiteliales no ciliadas, mediante estructuras proteicas en forma de pelo (pilli) que se extienden de la pared celular. Se supone que los pilli protegen a los gonococos contra la fagocitosis y de la acción del complemento. Los pilli pueden presentar variaciones antigénicas que ayudan al germen a escapar de la respuesta inmune.

Aproximadamente 24h después de la unión celular, la superficie de la célula epitelial se invagina y envuelve al gonococo en una vacuola fagocítica. Posteriormente, estas vacuolas comienzan a liberar gonococos al espacio subepitelial por exocitosis. De esta forma, los gérmenes viables pueden dar lugar a una infección local o diseminada por vía sanguínea o linfática. Los NG aislados de los pacientes con formas sistémicas, presentan características comunes que lo diferencian de los otros gonococos.

Los factores relacionados con el huésped pueden influir sobre la incidencia y las manifestaciones clínicas de las infecciones gonocócicas. Las niñas prepuberales son susceptibles a la vulvovaginitis y muy raramente a la salpingitis. El NG infecta el epitelio no cornificado y el fino epitelio vaginal no cornificado y el pH alcalino de la vagina, predispone a que este grupo de edad sufra infecciones del aparato genital inferior. La cornificación del epitelio vaginal inducida por los estrógenos en el recién

nacido y en la mujer adulta resiste la infección y son más susceptibles a la salpingitis, especialmente durante la menstruación, pues en este caso disminuye la actividad bactericida del moco cervical y el reflujo de la sangre de la cavidad uterina a la trompa de Falopio, facilitan el ascenso de los gonococos a la parte superior del aparato genital.

Los factores de riesgo para adquirir una IGD serían: los portadores sintomáticos, la presencia de la menstruación, las puérperas, los homosexuales y los pacientes inmunodeprimidos. El estadio del portador sintomático implica que el sistema inmune del huésped reconoce al gonococo como huésped y/o que el gonococo sea capaz de evitar su destrucción. Se ha propuesto que la colonización faríngea sea un factor de riesgo para la IGD.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Forma asintomática. La incidencia de esta forma clínica no está bien estudiada. El gonococo ha sido aislado de la orofaringe en niños que han sido abusados sexualmente por adultos, y estas infecciones son asintomáticas.

La infección del aparato genital produce síntomas en los niños. Sin embargo, el 80 % de las hembras maduras con infección por el NG son asintomáticas, el estado de portador rectal asintomático ha sido documentado en el 40 al 60 % de las hembras con esta infección. Por lo menos el 20 % de las infecciones rectales son asintomáticas y el 78 % de las faríngeas son asintomáticas en los homosexuales. Los pacientes con gonorrea asintomática son un importante reservorio de la infección y pueden desarrollarla. Las formas asintomáticas en las hembras pueden complicarse de la EIP con cicatrices en las trompas que provocan embarazo ectópico e infertilidad.

La infección por el NG se presenta con manifestaciones clínicas específicas de acuerdo con la edad del niño.

Infección neonatal. La infección preferentemente se presenta en los ojos. La oftalmía neonatal aparece entre el 1ro. y el 4to. día después del nacimiento. Se adquiere en el canal del parto y se caracteriza por tumefacción de la mucosa palpebral (párpados edematosos) y secreción sanguinolenta que rápidamente se convierte en purulenta, espesa, amarilla y muy abundante. Aparece primero en un solo ojo, pero después suele hacerse bilateral. El recién nacido mantiene los ojos cerrados (blefaroespasmos) y la secreción purulenta, en los casos no tratados, acaba por lesionar la córnea con formación de úlceras y evolución hacia una panoftalmitis con pérdida de la visión.

Otros sitios de infección en el neonato son: abscesos en el cuello cabelludo asociados al monitoreo fetal o

no, vaginitis y enfermedad diseminada con bacteriemia, artritis, meningitis o endocarditis.

Niños prepuberales. Después del período de recién nacido, la infección por la NG se puede localizar en el aparato genital, que casi siempre es transmitida sexualmente. Raramente la transmisión pudiera ser por contactos intrafamiliares. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la vaginitis, que se manifiesta por una secreción vaginal purulenta con una vulva tumefacta, eritematosa, dolorosa al tacto y con excoriaciones. Más raro pudiera presentarse como una forma de infección severa diseminada y la perihepatitis. La uretritis gonorreica en el varón prepuberal es poco frecuente. Infecciones con localización ano-rectal y amigdalofaríngea también pueden presentarse. Todas estas formas de infección están asociadas con el abuso sexual.

Adolescentes sexualmente activos. Como sucede en los adultos, la infección por el NG del aparato genital en las hembras es frecuentemente asintomático y los síntomas clínicos son: uretritis, endocervicitis y salpingitis.

En los varones, la infección es casi siempre sintomática y se caracteriza por una secreción purulenta acompañada de quemazón al orinar sin micción imperiosa ni polaquiuria. La infección no tratada en el varón regresa espontáneamente en varias semanas o se puede complicar con epididimitis, edema del pene, linfangitis y vesiculitis seminal. La forma asintomática es muy rara en el varón. En los varones homosexuales por lo menos el 20 % de las infecciones rectales son asintomáticas al igual que el 78 % de las faríngeas.

Infección gonocócica diseminada. Se presenta en el 1 al 3 % de los casos, sobre todo en las infecciones primarias asintomáticas. Se han descrito dos síndromes:

- El síndrome de dermatitis-artritis que se presenta en el 3 % de los pacientes no tratados. Se caracteriza por fiebre, escalofríos, lesiones cutáneas y poliarticulares con tenosinovitis, que afectan las muñecas, las manos y los dedos.
- El síndrome de artritis supurativa, con manifestaciones sistémicas menos llamativas; la más frecuente es una monoartritis localizada a la rodilla.

Raramente se acompañan de bacteriemia, que los distingue de la producida por el estafilococo.

Las formas diseminadas difieren de las locales bioquímicamente por ser menos potentes, estimuladoras de la respuesta inflamatoria y menos propensa a desarrollar infecciones uretrales. También puede presentarse como una artritis reactiva.

Las manifestaciones cutáneas comienzan con máculas de 1 a 20 mm, algo dolorosas que evolucionan a lesiones máculopapulosas, vesiculosas, ampollosas y

petequiales. Las pústulas necróticas típicas localizadas sobre una base eritematosa se distribuyen irregularmente por las extremidades, incluyendo las palmas de las manos y la planta de los pies.

La endocarditis y la meningitis son muy raras.

Abuso sexual. En todo niño prepuberal posterior al período de recién nacido y en las adolescentes no activas sexualmente que presenten una infección por la NG, el abuso sexual necesita ser considerado como la causa principal, siempre y cuando no esté presente otra causa bien probada. En estos casos, deben realizarse cultivos rectales, genitales y faríngeos antes de la administración de antibióticos. Las pruebas como la coloración de Gram, sondas de ADN o las enzimáticas no deben ser utilizadas para este propósito, pues pueden ocurrir falsos positivos. También deben obtenerse cultivos de las personas que han tenido contacto con el niño sospechoso de abuso sexual. Estos niños sospechosos de abuso sexual, también deben ser evaluados de otras enfermedades de transmisión sexual como: *C. trachomatis*, sífilis, virus de la hepatitis B y la infección por el VIH.

DIAGNÓSTICO

El examen microscópico de la coloración de Gram de los exudados oculares, cervicales en las niñas pospuberales, y de la vagina en las prepuberales; de la uretra en el varón, de las lesiones de la piel, de los líquidos sinoviales y del LCR cuando la clínica lo indique, es muy útil para un diagnóstico precoz. La identificación de los diplococos gramnegativos intracelulares en esta coloración resulta muy útil, particularmente si el germen no ha sido aislado por medio de los cultivos.

La NG puede ser aislada de lugares normalmente estériles, sangre, LCR, o líquido sinovial si se usa un medio de cultivo de agar chocolate no selectivo, con incubación de 5 ó 10 % de dióxido de carbono o utilizando medios de cultivos especiales.

Recientes métodos más sofisticados están disponibles como: amplificación del ácido nucleico por medio del PCR o la reacción en cadena de la polimerasa. Estas pruebas son altamente sensibles y específicas cuando se emplean las muestras uretrales y las cérvicovaginales. También son útiles las muestras de la primer micción de orina que es muy importante para el seguimiento de aquellos casos rebeldes a la otra prueba, como serían los adolescentes.

TRATAMIENTO

Debido a la prevalencia de las cepas de la NG resistentes a la penicilina, se recomienda iniciar el tratamiento con una cefalosporina de espectro extendido como la ceftriaxone. Actualmente se están reportando altos

niveles de resistencia a la tetraciclina, así como también para las quinolonas, pero en menor grado.

Debe utilizarse la vía parenteral en todos los niños y la ceftriaxone para todas las formas de infección por los gonococos en la edad pediátrica. La cefotaxime debe ser empleada en la oftalmía gonocócica.

Los antibióticos por vía oral han demostrado ser efectivas en el tratamiento de las uretritis por el gonococo en los adultos y en los adolescentes. Estos serían: cefixime, cefuroxime, azitromicina, ofloxacin y las nuevas quinolonas.

MEDIDAS DE CONTROL

Oftalmía neonatal. Utilizar la profilaxis rutinaria con una solución de nitrato de plata al 1 % o la tetraciclina al 1 % o la eritromicina al 0,5 %. Inmediatamente después de nacer (no más de una hora) instilándola en cada ojo y no debe hacerse irrigación posterior. Todos son inefectivos contra la *C. trachomatis* dado que la administración tópica oftálmica, no erradica este organismo de la nasofaringe.

Cuando la profilaxis es administrada correctamente, los niños nacidos de madres con infección por el gonococo, infrecuentemente desarrollan oftalmía gonocócica. Sin embargo, debido a que la oftalmía o la infección diseminada pueden ocurrir en esta situación, los RN de madres con gonorrea deben recibir una simple dosis de ceftriaxone, 125 mg i.v. ó i.m. para los prematuros y los niños de bajo peso al nacer, la dosis es de 25 a 50 mg/kg con una dosis máxima de 125 mg. Cefotaxina en una simple dosis (100 mg/kg) es una alternativa.

Helicobacter pylori

El *H. pylori* (HP) es un bacilo gramnegativo en forma de espiral, microaerófilo con flagelos polares, que coloniza la mucosa gástrica causando gastritis crónica y úlcera duodenal. La Organización Mundial para la Salud y la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer, ha clasificado a este organismo como un carcinógeno clase-1 del cáncer gástrico. También el HP está ligado epidemiológicamente con el linfoma a las células B gástricas, conocido como MALT (tejido linfoides asociado a la mucosa) después de largos períodos de infección crónica.

CAUSA

El HP es la infección bacteriana más frecuente en los humanos, pues más de la mitad de la población está crónicamente infectada. Es un microorganismo extracelular, móvil, de forma espiral, gramnegativo, con una superficie lisa, que tiene entre 2 y 6 flagelos polares provistos de vainas. La abundante producción de ureasa,

es una característica distintiva del HP y constituye la base de varias pruebas diagnósticas.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por el HP es casi siempre adquirida durante la niñez y persiste de por vida a menos que sea tratada.

El HP ha sido solamente aislado en los humanos y algunos primates. No ha sido demostrado ningún reservorio animal, para la transmisión humana. Se desconocen las vías de transmisión, pero se ha señalado la vía fecal-oral u oral-oral y que los niños sean el mayor vector de la transmisión y los más susceptibles a la infección en áreas de alta prevalencia estando muchos infectados a la edad de 10 años; en algunos países llega hasta el 100 %. No hay reservorios probados y su único sitio de colonización es el estómago. Algunos estudios han señalado que la ruta gastro-oral puede ocurrir (transmisión de persona a persona).

Muchos portadores son asintomáticos, pero toda persona infectada tiene una gastritis crónica. La infección se adquiere a edad joven en los países en desarrollo, en condiciones socioeconómicas pobres. Ha sido reportada la transmisión nosocomial del HP por medio del endoscopio contaminado.

El papel jugado por otros factores, incluyendo el grupo sanguíneo ABO, el alcohol y el tabaco, influencias nutricionales y dietéticas y la predisposición genética a la infección, se han estudiado, pero los resultados no son concluyentes.

Un estudio reciente de 655 pacientes por un hospital docente en Roma reporta una prevalencia del 40 %, con mayoría en las enfermeras y empleados de salud que en los médicos.

FISIOPATOLOGÍA

Como el HP supervive mejor en un pH neutro, la colonización se limita a una estrecha región de la superficie de la mucosa gástrica cubierta de un mucus protector. Para supervivir a la rápida evacuación del contenido gástrico, el HP dispone de una rápida movilidad con su apén-dice flagelar y su habilidad para descubrir y movilizarse hacia la superficie epitelial. Ellos constantemente nadan "contra la corriente" y se detienen cerca del epitelio abandonando la luz estomacal. Como un mecanismo buffer adicional el HP produce grandes cantidades de la enzima ureasa que cataliza la conversión de la urea en amoníaco y CO₂. El amoníaco es alcalino creando un ambiente local capaz de neutralizar el pH cercano. Este fenómeno es la base de la prueba diagnóstica (prueba del aliento), mediante el cual una pequeña cantidad de urea marcada isotópicamente con el carbono 13 es ingerida. La ureasa del HP en el estómago libera CO₂ marcado, el cual puede ser detectado en la respiración.

Aunque gran parte de los HP colonizados están nadando activamente en la capa mucosa, algunos se encuentran sólidamente adheridos a la superficie de las células epiteliales productora de mucus en la superficie y en el cuello de las glándulas gástricas. Su adherencia a las células no es solo una vía para evitar ser removidos con el contenido gástrico sino que también facilita al HP liberar los productos tóxicos directamente. Las cepas más patógenas del HP contienen una "aguja molecular" (sistema de secreción tipo-4) por medio de la cual inyectan la proteína bacteriana CagA en el interior de las células de huésped después de adherirse. El HP usa la CagA para adherirse directamente sobre la unión célula-célula y perturbar su función quizás como una vía de adquirir nutrientes.

Una cantidad pequeña de bacterias se encuentran en el interior de las células epiteliales de la mucosa, quizás representando un reservorio bacteriano difícil de erradicar con los antibióticos. Los HP también elaboran por lo menos una toxina VacA. Esta toxina altera el tráfico celular y promueve la muerte celular por apoptosis, suprime el sistema inmune local y potencia el desarrollo de úlceras. Estas y otras adaptaciones permiten al HP colonizar el estómago crónicamente y crecer prósperamente, alcanzando concentraciones de 100 millones de bacterias por mL de mucosa gástrica.

Los genes (Cag-A) también contribuyen a la respuesta inflamatoria, iniciando una señal de transducción (cascada) con la producción de interleuquin 8. Las citoquinas pro-inflamatorias y una respuesta de tipo Th-1, exacerban la inflamación. Las enzimas, oxido nítrico sintetasa, la ciclo-oxigenasa, pueden perturbar el balance entre la apoptosis de las células epiteliales gástricas (formación de úlceras) y la proliferación (cáncer). La respuesta Th-1 del hospedero y los anticuerpos dirigidos contra el HP no eliminan el microorganismo.

Investigaciones recientes han identificado varias proteínas necesarias para la colonización de la mucosa gástrica por el HP, incluyendo proteínas activas en el transporte del organismo hacia la superficie de la mucosa (flagelin, que es codificada por los genes flaA y flafB). Una vez presente en la mucosa gástrica, la bacteria induce una hipoclorhidria transitoria y facilita la colonización. La adherencia entonces ocurre por vía de la interacción entre los glicolípidos de la superficie celular y las adhesinas específicas del HP. También desempeña un papel la proteína conocida como cecropins, que es producida por el HP que inhibe el crecimiento de organismos competidores, al igual que la adenosinetriphosfatasa, que ayuda a prevenir la alcalinización excesiva del microambiente por la ureasa.

Una vez adherido a la mucosa gástrica, el HP causa lesión hística por medio de una cascada de eventos que dependen tanto del organismo como del huésped. El HP al igual que otros microorganismos gramnegativos, tienen en su membrana celular lipopolisacáridos que actúan alterando la integridad de la mucosa. Además, el HP produce varias proteínas patógenas que inducen la injuria de las células. Por ejemplo, la proteína cagA, producida por el gen A (cagA). Es una proteína altamente inmunológica que puede estar asociada con las formas más severas de los síndromes clínicos producidos por el HP tales como: la úlcera duodenal y el adenocarcinoma gástrico.

Una vez que se ha producido la colonización de la mucosa gástrica, las propiedades inmunogénicas del HP induce una reacción inflamatoria (gastritis neutrofílica) que es la responsable de las manifestaciones clínicas. Este proceso es mediado por factores del huésped, incluyendo las interleuquinas 1, 2, 6, 8, y la 12; el interferón gamma, el factor de necrosis tisular-alfa; los linfocitos T y B y las células fagocíticas. Estos factores median la injuria por medio de la liberación de especies de oxígeno reactivo y las citoquinas inflamatorias. El HP adicionalmente parece que aumenta el rate de la muerte celular programada (apoptosis) de la mucosa.

Además de producir lesión local de la mucosa gástrica, el HP altera la secreción gástrica normal. Interesantemente, la localización y la severidad de la infección parecen estar asociadas con pronóstico clínico, por los efectos que causa en la fisiología gástrica.

El HP es el organismo con mayor diversidad genética conocido y esto hace que su estructura contribuya a los variados grados de severidad producidas por las diversas cepas.

Los pacientes con úlcera duodenal que están infectados con HP tienen un aumento en los niveles séricos de gastrina, que lleva a aumentar el output ácido. Estos pacientes tienden a presentar una moderada expresión fenotípica de su gastritis, con inflamación sobretodo en el antro y la parte distal del estómago. En contraste, los pacientes con adenocarcinoma gástrico, una complicación conocida de la infección por HP, tiende a presentar pangastritis con invasión de la zona de secreción ácida del estómago y el antro. Esto lleva a una atrofia de las células parietales (que son las responsables de producir ácido clorhídrico) y las células productoras de gastrina del antro (que estimulan la producción) y se produce anaclorhidria. Los pacientes con adenocarcinoma gástrico tienen también disminuida la respuesta de la secreción ácida gástrica relacionada con la gastrina.

La infección por el HP casi siempre causa inflamación crónica gástrica activa. En un número considerable

de pacientes esto conduce a la pérdida de las glándulas gástricas y al desarrollo de una gastritis atrófica. Estos cambios están asociados con el desarrollo de metaplasia intestinal y displasia. Estas condiciones que aparecen en forma consecutiva aumentan el riesgo de cáncer gástrico particularmente del tipo intestinal (adenocarcinoma distal de estómago).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas en los niños no están bien caracterizadas y la mayoría de las veces son asintomáticas. La enfermedad persiste de por vida y del 10 al 20 % desarrollan serias secuelas (úlceras pépticas y cáncer gástrico), los niños asintomáticos desarrollan cambios histológicos marcados en el estómago como resultado de la inflamación crónica de la mucosa gástrica (gastritis nodular).

La infección aguda se caracteriza por dolor en el epigastrio, náuseas, vómitos, hematemesis y test de guayacopositivo en las heces fecales. Los síntomas desaparecen en unos pocos días a pesar de la persistencia de la lesión por años o de por vida.

El HP en su forma de infección crónica, produce una gastritis crónica activa, dispepsia no-ulcerosa, reflujo gastroduodenal y úlcera duodenal y se asocia con menos frecuencia con el cáncer gástrico. La infección crónica es un factor de riesgo atribuible al cáncer gástrico.

Parece existir una relación inversa entre la enfermedad ulcerosa y el cáncer gástrico. Se estima que los pacientes con infección crónica por el HP padecen generalmente de enfermedad ulcerosa péptica en el 10 al 15 % de los casos y el 1 al 2 % adicional padecen de cáncer gástrico.

La úlcera péptica es rara en los niños. Varios estudios han mostrado que la úlcera duodenal está casi siempre asociada con el HP. Como la mayoría de los niños son asintomáticos y la infección es tan prevalente, es difícil aceptar si la infección por el HP es una causa de dispepsia o de dolor abdominal crónico en ausencia de enfermedad ulcerosa.

Condiciones asociadas con el *Helicobacter pylori*

- Condiciones aceptadas
 - Adenocarcinoma gástrico.
 - Linfoma asociado a la mucosa gástrica (MALT).
 - Gastritis.
 - Enfermedad ulcerosa péptica.
- Asociaciones con controversia
 - Enfermedad cardiovascular.
 - Reflujo gastroesofágico.
 - Anemia por deficiencia de hierro independiente de la pérdida de sangre.

- Dispepsia no-ulcerosa.
- Púrpura trombocitopenica inmune crónica.
- Baja talla
- Aumenta la prevalencia de otras enfermedades gastrointestinales (cólera, shigellosis y fiebre tifoidea).

DIAGNÓSTICO

Están disponibles 4 pruebas diagnósticas para la identificación del HP en los niños.

La de más valor (*gold standard*) es la visualización directa y biopsia del estómago por endoscopia seguido de examen histológico y cultivo. Este proceder, aunque es invasivo, nos brinda una información valiosa, pues identifica la infección, la presencia de gastritis y la úlcera, así como permite realizar la sensibilidad del HP a los antimicrobianos.

Las pruebas serológicas ampliamente usadas en los adultos no son seguras en los niños menores de 10 años. La prueba del aliento (urea) es sensible en los niños mayores de 2 años, pero necesita de un equipo especializado.

La determinación del antígeno del HP en las heces fecales tiene la misma especificidad y sensibilidad que la prueba de la urea, no es invasiva y contrario a la serología es útil para monitorizar el tratamiento y su erradicación.

Actualmente, están en desarrollo pruebas utilizando la técnica del PCR en muestras de saliva, heces fecales y placas dentales para identificar el ADN del HP.

Debido a la producción de la ureasa por el HP, la prueba de la ureasa de una muestra gástrica puede dar un diagnóstico rápido y específico.

TRATAMIENTO

Los esquemas de tratamiento se basan en los reportes de consensos por agrupaciones de gastroenterólogos pediátricos al nivel mundial.

Muchos reportes hacen hincapié en que el *gold standard* en los niños es conseguir la curación de la enfermedad ulcerosa péptica y remediar los síntomas. No hay acuerdo de que el tratamiento de los niños asintomáticos pudiera prevenir las complicaciones del cáncer y la úlcera péptica en años posteriores..

El germen es susceptible a varios antibióticos: amoxicilina, tetraciclina, metronidazol, claritromicina y las sales de bismuto, pero ninguno es efectivo si se emplean aisladamente.

El tratamiento en los niños debe incluir un inhibidor de la bomba de protones más dos antibióticos por 7 a 14 días. La frecuencia de las fallas es de 25 %, pero la reinfección parece ser rara después de los 5 años de edad. Las pruebas no invasivas deben repetirse después de 8 semanas del tratamiento para valorar sus resultados.

Este tratamiento es efectivo en eliminar el organismo, en la curación de la úlcera y en evitar la recurrencia. Los rangos de curación varían de 61 a 94 %. Un régimen con tres antimicrobianos es más efectivo en la eliminación de la infección, que el empleo de dos.

En un pequeño grupo de pacientes con linfoma de MALT de bajo grado de severidad, se demostró la regresión del linfoma con el tratamiento antimicrobiano del HP asociado.

Actualmente se propone el uso de nuevos inhibidores de la bomba de protones.

Inhibidores de la bomba de protones y agentes antimicrobianos recomendados recientemente como tratamiento inicial de la infección por HP:

- Inhibidores de la bomba de protones:
 - Lansoprazole.
 - Omeprazole.
 - Pantoprazole
 - Rabeprazole.
- Antimicrobianos:
 - Amoxicilina.
 - Clarithromicina.
 - Metronidazol.
 - Tetraciclina.

Nota: Debe utilizarse un medicamento de la lista de inhibidores de la bomba de protones y dos de la lista de los antimicrobianos por 10 a 14 días.

VACUNACIÓN

Trabajos realizados en 1990, mostraron evidencias que la vacunación contra el HP es posible basada en modelos murinos. Se conoce que el mecanismo clave de inmunidad para protegerse contra el organismo, se realiza por la vía de estímulo del linfocito T helper tipo-2, que es inducido por la producción de interleuquinas 4 y 10 y no por la producción de anticuerpos.

Se presentan una serie interrogantes para la obtención de una vacuna efectiva y libre de reacciones adversas. No ha sido identificado un vector que sea capaz de estimular la respuesta inmune y tampoco se conoce un coadyuvante que sea inocuo para la mucosa gástrica. También no está bien definida la vía de administración. Se han ensayado en ratones con buenos resultados la vía intranasal o la rectal eliminándose la posible gastritis posvacunal con el empleo de la vía oral. Numerosos ensayos clínicos están tratando de dar respuesta a estas y otras preguntas con el objetivo de producir una vacuna segura, inocua y barata en un futuro próximo.

Haemophilus influenzae

El *Haemophilus influenzae* (HI) está asociado con una variedad de infecciones invasivas tales como la

meningitis, epiglotitis, neumonía y artritis séptica y infecciones localizadas al aparato respiratorio superior que incluyen bronquitis y otitis media.

El HI biogrupo *aegyptius* (*H. aegyptius*) es causa de conjuntivitis epidémica y de la fiebre purpúrica brasileña. Otro HI de importancia médica incluye el *H. ducreyi*, organismo responsable del chancroide y los *H. parainfluenzae*, *H. aphrophilus* y *H. paraphrophilus*, causantes de la endocarditis infectiva.

CAUSA

El HI es un coco bacilo gramnegativo, aeróbico, pleomórfico que se clasifica de acuerdo con la presencia o no de cápsula antigénica y que requiere del factor X (hematina) y el factor V (fosfopiridin nucleótido) para crecer.

Los HI encapsulados se clasifican en 6 serotipos antigénicos que van de la letra a-f que pueden ser identificados por el método del PCR y los no encapsulados que no son tipables.

Las formas encapsuladas son responsables de las formas graves sistémicas; el serotipo b es el responsable del 95 % de las formas invasoras en los niños. Este puede subdividirse en varios subtipos de acuerdo con las proteínas de la membrana externa.

Después de la introducción de la vacuna conjugada del tipo HI-b las infecciones severas invasivas han casi desaparecido. El serotipo f es el que con mayor frecuencia causa infecciones severas.

Las cepas no encapsuladas causan infecciones de las vías respiratorias superiores incluyendo, otitis media, sinusitis, traqueítis y también neumonía.

EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología se ha modificado notablemente después de la aplicación de la vacuna conjugada Hib. El HI es un patógeno exclusivo del ser humano. El organismo procede del aparato respiratorio superior y la transmisión es de persona a persona, por contacto directo o por medio de la inhalación de microgotas, de las secreciones respiratorias que contienen el microorganismo. En el neonato, la transmisión es por aspiración de líquido amniótico durante el parto o de las secreciones del aparato genital. La colonización asintomática por el HI es común; las cepas no encapsuladas están presentes en la garganta de los niños en el 60 al 90 %. La colonización por el HI tipo b es infrecuente, variando entre 2 y 5 % en los niños en etapas previas a la vacunación; con el uso de las vacunas los porcentajes son aún menores. Antes de la introducción de la vacuna y en presencia de inmunocompetencia, la infección por el HI se presentaba en los niños <2 años (75 al 90 %) y en los <1 año, el 50 %. Durante los dos primeros años

predominaban la meningitis, la neumonía, la celulitis y la sepsis. Entre los 3 y 4 años predomina la epiglotitis, que es muy rara en los menores de un año. La epiglotitis puede presentarse en los niños mayores no vacunados y en los adultos.

La forma invasiva es más frecuente en los varones, familias numerosas y en los niños que no habían sido lactados con leche materna. Los niños no vacunados que conviven con un caso invasivo tienen un gran riesgo de presentar esta forma. Otros factores de riesgo para las formas invasivas son: la anemia drepanocítica, la asplenia, la infección por el VIH, las inmunodeficiencias congénitas o adquiridas y las neoplasias. Desde 1988, cuando se introduce la vacuna conjugada Hib, la incidencia de las formas invasivas han disminuido en 99 %. Se desconoce el período de comunicabilidad y el de incubación.

PATOGENIA

El mecanismo que facilita la colonización exitosa del epitelio respiratorio no ha sido identificado. En cultivos del tejido nasofaríngeo humano, las cepas de HI tipo b o no b se unen a las células epiteliales columnares no ciliadas y subsecuentemente pueden ser observadas dentro de estas células y en los espacios intercelulares.

Los eventos que resultan de la invasión de la sangre por el serotipo b no son bien conocidos. Una vez en la sangre, las cepas tipo b resisten el aclaramiento intravascular con mucha más fuerza que los otros serotipos u organismos no encapsulados. El elemento más importante en la defensa del huésped es el anticuerpo contra los polisacáridos de la cápsula del HI tipo b (PRP). El antígeno (polisacárido) capsular del HI tipo b (PRP) es el que confiere el potencial de enfermedad invasiva. Otros anticuerpos también participan en esta actividad actuando sobre los antígenos proteicos de la membrana y los lipopolisacáridos. El mecanismo de acción del anticuerpo es facilitar la eliminación del HI tipo b de la sangre debido a su acción opsonica.

Una vez establecida la bacteriemia por el serotipo b, su magnitud y duración son variables independientes que determinan la susceptibilidad a la diseminación de la bacteria hacia sitios como las meninges o las articulaciones.

Las infecciones por HI no invasivas como la otitis media, la sinusitis y las bronquitis, usualmente causadas por cepas no invasivas tipables, probablemente ganan acceso a sitios como el oído medio y las cavidades de los senos, por extensión directa de la faringe. Los factores que facilitan la diseminación a partir de la faringe, incluyen la disfunción de la trompa de Eustaquio y el antecedente de una infección viral del TRS. El mecanis-

mo de defensa más importante del huésped contra el HI, es la acción directa del anticuerpo contra el antígeno polisacárido capsular del HI, tipo b (PRP). Antes de la era de la vacuna, los anticuerpos antiPRP eran los responsables del aclaramiento del HI tipo b de la sangre. Esta respuesta del organismo es dependiente del desarrollo del sistema inmune según la edad del niño, la cual no obtiene su desarrollo total hasta más o menos los 2 años de edad que es cuando adquiere el anticuerpo necesario para la opsonización del germen. Otros anticuerpos directos contra los antígenos como las proteínas de la membrana externa (lipopolisacáridos), pueden tener también su papel en la opsonización del germen. Tanto la vía clásica como la alterna del complemento intervienen en la opsonificación del HI-tipo-b y los macrófagos del SER intervienen en el aclaramiento intravascular del HI después que se produce la opsonificación. Con el empleo de la vacuna conjugada, el organismo desarrolla una respuesta precoz al antígeno PRP, lo que permite que los lactantes pequeños tengan una respuesta inmune efectiva contra las cepas invasivas tipo b del HI al elaborar anticuerpos contra el PRP específicos.

La ausencia de esta respuesta en los niños no vacunados, explica la alta incidencia de infecciones por el serotipo b en los lactantes pequeños en la era de prevacunación. La vacuna conjugada produce una respuesta de anticuerpos en los lactantes pequeños, para lo que se necesitan dosis repetidas de la vacuna, así como una respuesta de la memoria inmunológica contra la infección por el serotipo b repetida.

No se conoce el por qué la adquisición de un HI tipo b en un niño susceptible desarrolle un estado de portador asintomático y la estimulación de los anticuerpos protectores o la inducción de una forma invasiva. Estudios en animales de experimentación han sugerido que cuando ocurre la invasión, el organismo penetra la submucosa de la nasofaringe y establece la infección sistémica por vía sanguínea.

Otros factores de virulencia señalados incluyen:

- La presencia de fimbrias, que asisten a la adhesión a las células epiteliales.
- La inmunoglobulina A proteasa que está relacionada con la colonización.
- Las proteínas de la membrana externa y los lipopolisacáridos que pueden contribuir a la invasión.
- La invasión puede ser potencializada por una infección viral intercurrente. Los factores genéticos del huésped y la inmunosupresión pueden también jugar su papel.

Entidades clínicas producidas por la infección por el HI:

- Meningitis.
- Celulitis.
- Celulitis preseptal.
- Celulitis orbitaria.
- Epiglotitis o supraglotitis.
- Neumonía.
- Artritis supurativas.
- Pericarditis.
- Bacteriemia sin localización.
- Infección invasiva en neonatos.
- Otitis media. Conjuntivitis.
- Sinusitis.
- Otras mucho más raras. Infecciones urinarias, adenitis cervical, glositis aguda, quiste tirogloso infectado, uvulitis, endocarditis, endoftalmitis, peritonitis primaria, osteomielitis, abscesos periapendiculares.

Meningitis. Las meningitis constituyen más del 50 % de las formas invasivas. Afecta a los niños entre 2 y 24 meses, con mayor frecuencia entre los 8 y 10 meses. No se presenta con síntomas clínicos específicos. Su comienzo puede ser brusco o lento y se acompaña frecuentemente de anemia por hemólisis, ferropenia o eritroblastopenia. Puede estar asociado con otras localizaciones como en el pulmón, las articulaciones, pericardio y en las órbitas,

Epiglotis. Suele presentarse en los varones mayores de 2 años. Su inicio es brusco con fiebre elevada, disfagia, dificultad respiratoria, cambios de posición de la cabeza para facilitar la respiración acompañada de síntomas tóxicos. Es potencialmente fatal constituyendo una urgencia médica. El 25 % de los casos presentan signos radiológicos de neumonía. Son raros los casos asociados con otras localizaciones.

Neumonía. Frecuente en los niños menores de 3 años y del sexo masculino. Se pueden manifestar en forma de bronquitis, bronconeumonía o neumonía lobar indistinguible de la neumonía por el neumococo. Su comienzo suele ser gradual, precedida de signos de infección respiratoria superior casi siempre viral y sus complicaciones son: empiema pleural en el 50 % de los casos y más raramente absceso pulmonar, neumatocele y atelectasia.

Artritis séptica. Afecta sobre todo las grandes articulaciones y casi siempre es monoarticular. Se asocia frecuentemente con la meningitis. Los síntomas y signos son indistinguibles de las otras artritis bacterianas.

Osteomielitis. El HI raramente produce osteomielitis, sin embargo debe sospecharse en todo caso menor de 3 años con artritis supurativa simultánea.

Celulitis. El HI es el responsable del 15 % de las celulitis en los niños menores de 2 años. Tienen el antecedente de una IRA previa y se cree que es una siembra del germen en partes blandas en el curso de una bacteriemia. Los lugares más afectados son la cabeza y el cuello, en especial las mejillas y la región preseptal orbicular. Clínicamente la celulitis de la mejilla se caracteriza por presentar una coloración eritematosa con un tinte violáceo. Puede asociarse a otros focos infecciosos como son la meningitis y artritis en los menores de 18 meses.

Bacteriemia. Se asocia con fiebre elevada sin localización aparente. Los factores de riesgos de la bacteriemia oculta son: la magnitud de la fiebre de más de 39°C y la presencia de leucocitosis de más o menos 15 000/mm³. Se calcula que el 26,6 % de los niños con bacteriemia desarrollan meningitis si no son tratados. Estos niños necesitan ser ingresados y tratados por vía parenteral. Si no se identifica un foco infeccioso después de 2 a 5 días de tratamiento se puede pasar a la vía oral hasta completar un ciclo de 7 a 10 días.

Celulitis preseptal y orbital. Es importante diferenciar la celulitis preseptal de la orbital. La celulitis orbitaria tiene la potenciabilidad de diseminarse por medio del seno cavernoso hacia el SNC. La diferencia clínica entre las dos condiciones se fundamenta en el examen físico.

La infección que afecta a las capas superficiales de los tejidos anteriores al tabique orbitario se denomina celulitis preseptal. Los procesos infecciosos que afectan la órbita y su contenido son las celulitis orbitarias, el absceso orbitario y el absceso subperiostio.

La presencia de quemosis, inyección de conjuntiva y dolor, enrojecimiento y tumefacción del párpado pueden presentarse en ambas infecciones. Cuando están presentes como únicos signos el diagnóstico correcto es el de celulitis preseptal. El sello de la celulitis orbitaria es la proptosis asociada a limitaciones de los movimientos oculares y en ocasiones pérdida visual.

Otras manifestaciones clínicas. Pueden presentarse endoftalmitis, endocarditis y pericarditis, peritonitis y epididimitis.

Formas no invasivas. Son ocasionadas fundamentalmente por los gérmenes no encapsulados y no tipables. Consisten en: otitis media, conjuntivitis purulenta y menos frecuente bronquitis crónicas, bronquiectasias y sobreinfecciones en los pacientes fibroquísticos.

DIAGNÓSTICO

El cultivo en los medios adecuados del líquido cefalorraquídeo, sangre, líquido sinovial, pleural y del oído medio establece el diagnóstico. La coloración del Gram puede identificar a las bacterias y establecer un

diagnóstico presuntivo. La prueba del látex para la detección del antígeno capsular del tipo- b en el LCR puede ser útil cuando el tratamiento antimicrobiano fue iniciado antes que las tomas de muestras para los hemocultivos. Sin embargo, la prueba antigénica no es recomendable, pues el antígeno puede ser detectado como resultado de la presencia de un portador asintomático nasofaríngeo del tipo-b, por reciente administración de la vacuna conjugada Hib o por contaminación de la orina por gérmenes fecales.

Todo HI aislado asociado con una infección invasiva debe ser serotipado para identificar la cepa del tipo -b.

Las técnicas del PCR son usadas para identificar las distintas especies y como prueba confirmativa.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección de la meningitis con posibilidad de ser causada por el HI tipo b es la cefotaxime, el ceftriaxone o la ampicilina en combinación con el cloranfenicol. La ampicilina no debe usarse sola como tratamiento inicial debido a que del 10 al 40 % de las cepas del HI aisladas son resistentes.

En los pacientes con meningitis no complicada con una respuesta rápida al tratamiento, este debe mantenerse por 7 a 10 días, por vía intravenosa a dosis altas. En los casos complicados, debe administrarse por más de 10 días.

Para el tratamiento de otras infecciones invasivas del HI incluyendo las formas no tipables el tratamiento es similar.

Algunos autores recomiendan la dexametasona en el tratamiento de las meningitis.

La epiglottitis es una urgencia médica. Las vías aéreas necesitan ser restablecidas rápidamente por intubación intratraqueal o traqueotomía.

Los líquidos pleurales, pericárdicos y sinoviales infectados deben ser evacuados y cultivados.

Como tratamiento empírico en las otitis media aguda se recomienda la amoxicilina oral a la dosis de 80 a 90 mg/kg/día. La duración promedio es de 10 días, pero los casos no complicados en los niños mayores de 2 años puede durar 5 días.

Aproximadamente el 35 % de los HI aislados producen β -lactamasa, por lo que necesitan agentes resistentes a ella como las cefalosporinas orales, los macrólidos nuevos o el aumentin.

PROFILAXIS

Indicaciones y guías para la quimioprofilaxis de los contactos de los casos índices de la enfermedad invasiva por el HI tipo-b

No se recomienda:

- Convivientes de familias con ningún niño menor de 4 años otros que el caso índice.
- Convivientes de familias cuando todos los contactos familiares menores de 48 meses han completado su vacunación con la vacuna Hib.
- Contactos con un caso índice en instituciones de niños sanos especialmente aquellos mayores de 2 años.
- Mujeres embarazadas

Se recomienda:

- Todo contacto familiar excepto mujeres embarazadas, independientes de la edad con un contacto menor de 4 años que está incompletamente inmunizado o no inmunizado. El caso índice también debe recibir quimioprofilaxis.
- Todos los miembros de la familia con un niño menor de 12 meses aunque se haya administrado la primera dosis de la vacuna.
- Todos los miembros de una familia con un niño inmunocomprometido independiente del estado inmunitario del niño por la inmunización.
- En instituciones de salud para niños (contactos) independiente de su edad cuando dos o más casos de enfermedad invasivas han ocurrido en 60 días.
- El caso índice si es tratado con un régimen que no sea cefotaxime o ceftriaxone.

Los riesgos de enfermedad invasiva entre los contactos familiares menores de 2 años está aumentado.

La colonización sintomática también es más frecuente en los contactos familiares que en la población general.

El rifampicin erradica el HI tipo-b en el 95 % de los casos. Datos limitados también indican que el rifampicin profiláctico disminuye los riesgos de infecciones masivas secundarias en los contactos expuestos en casa. El riesgo de enfermedad secundaria en los niños que asisten a instituciones infantiles parece ser menor que los observados en los hogares. Las formas secundarias son raras cuando los contactos son mayores de 2 años.

Cuando la quimioprofilaxis está indicada debe administrarse rápidamente, pues la mayoría de los casos secundarios se presenta durante la primera semana después de la hospitalización del caso índice. Si esta se emplea después de los 7 días aunque no es lo óptimo, aún puede ser beneficiosa.

El caso índice también debe recibir la quimioprofilaxis con rifampicin, solo en los pacientes en los que se ha usado el ampicilina o cloranfenicol como tratamiento.

Dosis. Debe administrarse el rifampicin por vía oral una vez al día, por cuatro días a la dosis de 20 mg/kg/24h (dosis máxima 600 mg). En los menores de un mes algunos recomiendan la dosis de 10 mg/kg. En los adultos la dosis es de 600 mg.

Inmunización. La vacuna conjugada del Hib está constituida por el polisacárido capsular del HI unido covalentemente a una proteína portadora que varía según la marca comercial de la vacuna.

La vacunación primaria consiste de tres dosis administradas los meses 2, 4, 6 (cada dos meses), en la mayoría de las vacunas conjugadas conocidas, excepto en una marca comercial que solo emplea dos dosis. La cuarta dosis se administra a los 12 ó 15 meses. La dosis de la vacuna es 0,5 mL y la vía es intramuscular. Puede utilizarse combinada con otras vacunas.

Los niños vacunados pueden presentar antigenuria de duración variable (<7 días) y ocasionalmente antigenemia de corta duración (<3 días) que puede confundir el diagnóstico de la infección por el HI-tipo-b cuando se utilizan técnicas basadas en el antígeno PRP por un corto tiempo después de la vacunación.

HI biogrupo *aegyptius*

Es el responsable de infecciones en la conjuntiva y de la fiebre purpúrica brasileña, en la cual la conjuntivitis precede una septicemia fulminante que recuerda la infección meningococal fulminante.

HI *ducreyi*

Es el agente causal de la enfermedad de transmisión sexual conocida con chancroide, muy prevalente en regiones tropicales. Los pacientes presentan úlceras dolorosas en el pene (chancro blando) y adenopatías inguinales. Esta lesión puede facilitar la transmisión del VIH.

Legionella

Esta enfermedad fue reconocida en 1976 durante un brote de neumonía que apareció en los delegados de la convención de la Legión Americana en un hotel de Filadelfia. Es una importante causa de neumonía adquirida en la comunidad y de neumonía nosocomial. Sus manifestaciones clínicas varían de una forma clínica parecida a una moderada gripe a una falla orgánica multisistémica.

CAUSA

Las especies de *Legionella* son bacilos aerobios, no formadores de esporas, no encapsulados, gramnegativos que se tiñen mal cuando se utilizan frotis de muestras clínicas. El microorganismo se visualiza mejor en

los tejidos al utilizar las tinsiones de Giménez o las de plata (Dieterie o Warthin-Starry). Por lo menos 42 especies que se agrupan en 64 serogrupos han sido identificadas, pero la mayoría de las infecciones (90 %) son producidas por la especie *L. pneumophila* (LP). Se conocen 15 serotipos, pero los más frecuentes son el 1, el 4 y el 6; el serotipo-1 es el causante del 8 % de los casos.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la neumonía por *L. pneumophila* (LP) en la comunidad varía; estudios realizados en Europa y en Estados Unidos reportan una incidencia del 2 al 15 % de las neumonías adquiridas en la comunidad que ingresan en los hospitales. Está entre la 3ra. o 4ta. causa de estos casos ingresados. Este tipo de neumonía se puede presentar en formas clínicas de variada severidad.

La incidencia de la neumonía nosocomial se relaciona con dos factores: la disponibilidad de pruebas diagnósticas especializadas (cultivo de esputo, determinación del antígeno en la orina), y la presencia de la legionella en el sistema de distribución del agua en el hospital. La *L. pneumophila* asociada a *Chlamydia pneumoniae* y a *Mycoplasma pneumoniae*, son las responsables del 10 al 38 % de las neumonías adquiridas en la comunidad.

En los niños también se presentan estas formas de neumonía, muchos de ellos están inmunodeprimidos y suelen adquirir la enfermedad en el posoperatorio o en el período de recién nacido. Muchos de estos casos están relacionados con el empleo de equipos de ventilación contaminados en el hospital.

Factores de riesgo. Se han señalado los siguientes: el hábito de fumar, la enfermedad pulmonar crónica y los pacientes inmunodeprimidos. La cirugía es un factor de riesgo mayor en las infecciones nosocomiales, sobre todo en la cirugía de transplante. La incidencia en los pacientes VIHpositivos es baja, pero severa.

Modo de transmisión. La LP se adquiere por medio de la inhalación del agua en aerosol contaminada. La transmisión de persona a persona no ha sido demostrada. Más del 80 % de los casos son esporádicos, y el curso de la infección puede estar relacionado con la exposición a aguas contaminadas por la LP en el hogar del paciente, centro de trabajo o en las plazas públicas con equipos que producen agua aerosolizadas. El papel del sistema de distribución del agua como causa de infección por la LP, tanto en el hospital como en la comunidad, está muy bien establecido. La aspiración es conocida como un medio de transmisión. Casos bien documentados de infección por aspiración han sido reportados. También han sido reportados casos por el empleo de

tubos nasogástricos, por aspiración de microgotas de agua contaminada. La cirugía de cuello y cabeza tiene una alta predisposición de adquirir la infección por LP, por su alta incidencia de broncoaspiración.

Virulencia. Los gérmenes patógenos que son capaces de sobrevivir en el ambiente por períodos prolongados, tienden a aumentar la virulencia. Las bacterias y los protozoos, presentes en forma natural en el sistema de distribución del agua, pueden promover la replicación de la legionella. La LP puede infectar y replicarse dentro de varios protozoos (las especies *Acanthamoeba* y la *Hartmanella*) encontrados en el suelo y en el agua. La LP dentro de las amebas pueden evitar la vía lisosoma-endosomal y replican dentro del fagosoma superviviendo y creciendo dentro de las amebas. Múltiples cepas pueden colonizar los sistemas de distribución del agua, pero solo unas pocas son capaces de producir la enfermedad. Aunque se han identificado 42 especies diferentes de legionellas, menos de la mitad han sido asociadas con la enfermedad.

La LP, es la más patógena, ha sido aislada en el 80 % de los casos o más, seguida de la *L. micdadei* (el agente de la neumonía de Pittsburgh). Otras cepas son *L. bozemanii*, *L. dumoffii* y *L. longbeache*. Aunque han sido identificadas más de 14 serotipos de LP, el serotipo-1, es el agente causal en el 80 % de los casos.

El período de incubación es de 2 a 10 días; para la fiebre de Pontiac es de 1 a 2 días.

PATOGENIA

La legionella es un parásito intracelular facultativo de las células eucarióticas. En los humanos la célula diana es el macrófago alveolar, aunque otras células también pueden ser invadidas. El crecimiento en los macrófagos ocurre hasta el punto de destruir la célula, seguido de la reinfección de nuevas células hasta que estos macrófagos sean activados y puedan destruir subsecuentemente el organismo intracelular.

La infección severa del pulmón provoca una respuesta aguda inflamatoria y necrosis, encontrándose bacterias en el espacio extracelular. Posteriormente, la acción de los macrófagos y otras respuestas inmunes, producen una extensa infiltración de los tejidos por los macrófagos que contienen gérmenes intracelulares. La terapia con esteroides agrava la infección interfiriendo con la función de los macrófagos y las células T que son las responsables de la respuesta inmune celular. Las células T activadas producen linfoquinas que estimulan la actividad antimicrobiana de los macrófagos y es fundamental en el control del crecimiento intracelular de la LP. La inmunidad humoral juega un papel secundario.

Esta enfermedad raramente ocurre en los pacientes sanos con sistemas inmunocompetentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección es poco frecuente en los niños, suele ser asintomática o muy ligera que no es reconocida. Formas severas han ocurrido asociadas a enfermedades malignas, en inmunodeficiencias primarias severas combinadas, en la enfermedad granulomatosa crónica, en los niños transplantados o con enfermedades subyacentes, en los tratados con esteroides y en los neonatos.

Las legionellas están relacionadas con dos enfermedades clínicas y epidemiológicas diferentes:

- La enfermedad de los legionarios, que varía en severidad de unas formas ligeras a formas severas, que se caracteriza por fiebre, mialgias, tos y neumonía.
- La fiebre de Pontiac, una enfermedad moderada sin neumonía y que se caracteriza por; fiebre elevada, mialgias, cefaleas y astenia marcada. Se cura espontáneamente y se considera que es producida por una respuesta de hipersensibilidad o tóxica al antígeno de la legionella.

La forma neumónica no se puede diferenciar de las neumonías ocasionadas por otros agentes causales, tanto en las manifestaciones clínicas como radiológicas. Se han reportado que algunos casos pueden ser sospechados frente a una enfermedad aguda febril, con zonas de infiltrados alveolares y que no tienen respuesta a los β lactámicos (penicilina o cefalosporinas) ni a los aminoglicosidos. Las lesiones extrapulmonares son raras, pero dramáticas. La localización más frecuente es en el aparato circulatorio (pericarditis, miocarditis, síndrome poscardiotomía) y como punto interesante no suele estar presente la neumonía. La vía de transmisión sería la contaminación de las heridas quirúrgicas del esternón o en el sitio de inserción de un tubo en el mediastino. La contaminación de cuerpos extraños como las suturas o tubos de drenaje pueden ser medios de transmisión.

La hiponatremia ocurre más frecuentemente que en otras neumonías.

La radiografía de tórax no puede ser usada para distinguirlas de los otros tipos de neumonías. Las lesiones más frecuentes son los infiltrados asimétricos rápidamente progresivos, que pueden ser intersticiales en forma de parches alveolares. Se localizan principalmente en los lóbulos inferiores. El derrame pleural puede presentarse en una tercera parte de los casos. En los pacientes inmunocomprometidos, especialmente aquellos que reciben esteroides, suelen presentarse opacidades nodulares bilaterales que se pueden cavitarse o abscedar.

La progresión de los infiltrados pulmonares a pesar del tratamiento apropiado es frecuente y las manifestaciones radiológicas pulmonares persisten tiempo después de las clínicas y la completa curación radiológica requiere de uno a cuatro meses.

La infección nosocomial ha sido reportada en los niños con iniciación rápida, fiebre elevada, tos, dolor torácico y disnea. La radiografía de tórax muestra consolidaciones lobares o infiltrados difusos bilaterales y derrame pleural sin respuesta a los β lactámicos y a los aminoglicósidos. Ha sido reportada en pacientes con fibrosis quística y en niños asmáticos.

DIAGNÓSTICO

El aislamiento de la LP en las secreciones respiratorias, tejido pulmonar, líquido pleural y otros líquidos normalmente estériles confirma el diagnóstico. Las legionellas pueden ser demostradas en estas muestras por medio de la inmunofluorescencia directa, por sondas de ADN, pero son menos específicas que los cultivos. La prueba serológica que identifica el antígeno del serotipo-1 en la orina, por medio del radioinmunoensayo o el inmunoensayo enzimático (EIA), es mucho más sensible y específico que la inmunofluorescencia, al usar las secreciones del aparato respiratorio, y permitir además el diagnóstico rápido. Tiene el inconveniente de que solo identifica esta especie y este serotipo.

Los métodos serológicos de diagnóstico serían positivos si identifican un aumento en los títulos de anticuerpos a la LP serogrupo-1 de 1:128 o mayor, medido por medio de la prueba indirecta de inmunofluorescencia (IFA). Los anticuerpos de las infecciones por: *Mycoplasma pneumoniae* y varios gérmenes gramnegativos incluyendo el *Campylobacter jejuni*, *Pseudomona aeruginosa* y *Bacteroidis fragilis* pueden producir resultados negativos en las pruebas por IFA.

TRATAMIENTO

El tratamiento clásico de elección es la eritromicina a la dosis de 30 a 50 mg/kg/24h con un máximo de 4 g/24h divididas en 4 dosis por vía oral. La vía intravenosa con altas dosis se usa en los inicios en los casos severos. Una vez que se presenta la mejoría clínica se pasa a la vía oral. Sin embargo, actualmente se recomiendan como más efectivos la doxiciclina, la azithromicina y la claritromicina.

En los casos severos confirmados o en los pacientes inmunodeprimidos deben indicarse las fluoroquinolonas por vía intravenosa.

La duración del tratamiento es de 2 semanas, para las formas moderadas y de 3 semanas para las formas severas y los pacientes inmunocomprometidos

La mortalidad en las infecciones adquiridas en la comunidad es del 5 al 30 % que aumenta notablemente en las formas nosocomiales con 50 %.

Medidas de control. Los métodos para descontaminar los sistemas de distribución del agua, que abastecen lugares públicos donde están localizados los brotes, incluyen la hipercloración u otros descontaminantes como ionización plata-cobre o el supercalentamiento del agua a temperaturas de 70°C o 158°F, asociados a una limpieza mecánica adecuada, seguida de una cloración inmediata o mantenimiento del agua a valores de 50°C o 122°F. Se recomienda el cultivo de rutina de la legionella en el sistema de distribución del agua en los hospitales, aún en aquellos que no hayan tenido casos de legionella.

Infecciones por pseudomonas y otros gérmenes gramnegativos

CAUSA

Estos gérmenes son bacilos gramnegativos, oportunistas, aeróbicos, cuyo número se incrementa cada día y cuya importancia epidemiológica es desigual (Cuadro 112.19). El grupo más numeroso pertenece a las enterobacterias que fermentan la glucosa y que forman parte de la flora digestiva normal.

Junto a estos organismos, la *Pseudomona aeruginosa* (SA) o bacilo piocianico, es el germen causante de los cuadros más graves de las infecciones nosocomiales. Se diferencian biológicamente de las enterobacterias porque no fermentan la glucosa.

La *Pseudomona aeruginosa* se encuentra en abundancia en el suelo y en el agua y está ampliamente extendida por la naturaleza.

Otro grupo de enterobacterias gramnegativas no fermentadoras de la glucosa ha sido aislado en infecciones de forma más esporádica y sin que haya podido demostrarse siempre su papel causal (Cuadro 112.20).

Por otra parte, los gérmenes gramnegativos participan con frecuencia en infecciones mixtas de mucho peor pronóstico.

PATOGENIA

En la patogenia deben tenerse en cuenta varios factores relacionados con el germen, el hospedero y las puertas de entrada del organismo.

Germen. En relación con el germen deben tenerse en cuenta las propiedades antigénicas y tóxicas de la endotoxina presentes en la pared celular de los gérmenes gramnegativos a la que se le han asignado intensas anormalidades biológicas como la disregulación térmica, la hipotensión, el *shock* y la coagulación intravascular diseminada.

Cuadro 112.19. Cepas de enterobacterias gramnegativas de importancia epidemiológica.

Familia	Tribu	Género	Especie	Fuente
<i>Pseudomonaceae</i>		<i>Pseudomonas</i>	<i>aeruginosa</i>	Agua, suelo, aire enfermos y heridas
<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Escherichiae</i>	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	Aparato intestinal, agua, alimentos y fomites
<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Salmonellae</i>	<i>Citrobacter</i> <i>Salmonella</i>	<i>freundii</i> <i>arizonae</i>	Heces fecales
	<i>Klebsiellae</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i> <i>oxytoca</i>	Aparatos intestinal y urinario, heridas y fomites
	<i>Klebsiellae</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>aerogenes</i> <i>cloacae</i>	Aparato intestinal agua y suelo
	<i>Klebsiellae</i>	<i>Serratia</i>	<i>marcesgens</i> <i>liquefaciens</i>	Aparato intestinal agua y heridas
	<i>Klebsiellae</i>	<i>Hafnia</i>	<i>alvei</i>	
	<i>Proteae</i>	<i>Proteus</i>	<i>mirabilis</i>	Aparatos intestinal y urinario, agua
	<i>Proteae</i>	<i>Morganella</i>	<i>morgani</i>	
<i>Proteae</i>	<i>Providencia</i>	<i>alcalifaciens</i> <i>stuarti</i> <i>rettgeri</i>		

Las subrayadas son las más frecuentes.

Cuadro 112.20. Gérmenes gramnegativos no fermentadores de los carbohidratos con posible acción patógena.

Género	Especie	Fuentes	Cuadros clínicos
<i>Pseudomonas</i>	<i>Cepacia, maltophilia, stutzeri, fluorescens, putida, kingii, etc.</i>	Fluidos, suelo, heridas, anestésicos, y manipular los aparatos respiratorio y renal	Bacteriemia, sepsis, inf. urinaria, enteritis, otitis, meningitis, sinusitis, inf. de los shunt ventrículo-atriales, neumonía y las heridas infectadas
<i>Aeromonas</i>	<i>hydrophila</i>	Agua y alimentos	Sepsis, infección urinaria, enteritis, neumonía y inf. de las heridas
<i>Bordetella</i>	<i>bronchisetica</i>	Animales domésticos (gatos, conejos), exploraciones respiratorias.	Pseudo-tos ferina, sepsis, pseudo-tuberculosis, traqueobronquitis
<i>Actinobacter</i>	<i>calcoaceticus</i>	Piel, manipulaciones respiratorias y urinarias, catéteres.	Sepsis, meningitis, infección urinaria, neumonía, osteomielitis, infecciones óticas, oculares y cutáneas
<i>Moraxella</i>	<i>lacunata</i> <i>phenylpirávica</i>	Hombre Bóvidos (mucosas)	Conjuntivitis, queratitis, meningitis y endocarditis
<i>Flavobacterium</i>	<i>meningosepticum</i>	Suelo, agua	Meningitis

La presencia de los antígenos de membrana como el antígeno K presente en diversas cepas de *E. coli* es capaz de inhibir la fagocitosis y la acción del complemento. La inducción de resistencia a la fagocitosis por los antígenos somáticos termoestables (*pseudomonas*), resistencia a la acción bactericida del suero normal (*pseudomonas*), la capacidad de supervivir y de reproducirse intraleucocitaria (*serratia*) y la producción de proteasas capaces de escindir el complemento (*serratia*) son factores de virulencia a tener en cuenta.

Hospedero. Es el factor más importante para el inicio y progresión de la enfermedad. De aquí la mayor incidencia de este tipo de infecciones en: prematuros, recién nacidos de bajo peso, lactantes malnutridos, presencia de enfermedades graves, malignidad, inmunodeficiencias congénitas o adquiridas y pacientes tratados con inmunosupresores, etc.

Fuentes y vías de infección. Esta variará de un germen a otro así como también su cadena de transmisión. En esto tiene gran responsabilidad el personal médico y de enfermería, pues el lavado correcto de las manos es el factor principal de prevención para estas infecciones; también intervienen los instrumentos y los materiales médicos contaminados. En las salas de recién nacidos y de lactantes, la propagación por el agua, alimentos y fomites (biberones, vasos, etc.) es importante tenerlos presentes, mientras que los contagios directos de enfermo a enfermo son menos frecuentes y más controlables.

Puertas de entrada. Antes de la era antibiótica, las principales vías de inoculación eran las vías genitourinarias y las gastrointestinales. Actualmente, con el desarrollo tecnológico es necesario tener presente factores endógenos y exógenos. El primero, es la propia flora intestinal normal del paciente (autoinfección), capaz de invadir el organismo cuando esté presente una inmunosupresión. Los factores exógenos son los más frecuentes y las vías serían: la genitourinaria y la gastrointestinal, consecutivas a maniobras de exploración (sondas, biopsias o intervenciones quirúrgicas), la respiratoria por intermedio de equipos terapéuticos (aerosoles, equipos de nebulización), equipos de reanimación (intubación, respiradores mecánicos, aspiradoras) o por medio de maniobras quirúrgicas (traqueostomía) o por intermedio de los catéteres intravenosos después de un uso prolongado o no estéril y por soluciones contaminadas.

EPIDEMIOLOGÍA

Las formas primitivas conocidas como extrahospitalaria y actualmente denominadas comunitarias son

relativamente frecuentes para algunos gérmenes como *E. coli* y *Bordetella bronchiseptica*, pero son raras para la mayoría de las infecciones gram negativas. Sin embargo, actualmente algunos gérmenes considerados como nosocomiales, están siendo considerados como agentes causales de las infecciones comunitarias.

Las formas secundarias comprenden dos tipos: las superinfecciones, que se desarrollan a partir de una infección primaria previa y las infecciones de tipo oportunista. En general, se identifican con las infecciones nosocomiales, que constituyen el 80 % de las infecciones gramnegativas; se consideran como nosocomial, aquellas que se presentan después de las 48h del ingreso hospitalario.

Los gérmenes que con mayor frecuencia se asocian con las infecciones nosocomiales son los siguientes; *pseudomonas*, grupo *klebsiella-enterobacter-serratia*, que encuentran en los hospitales ambientes favorables. Los propios pacientes hospitalizados son reservorios importantes de cepas gramnegativas debido a su colonización.

Las vías de entrada principales son: piel, tejido subcutáneo (quemaduras, escaras), heridas posquirúrgicas y vía materno-infantil, importante en las sepsis neonatales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones por enterobacterias gramnegativas no presentan un cuadro clínico específico, sobretudo las formas localizadas de la infección (meningitis, infección urinaria). Sin embargo, en las formas septicémicas pueden presentarse manifestaciones clínicas que orienten hacia una infección por gramnegativos.

La edad de aparición de la infección nos permite diferenciarla en dos grupos:

- Neonatos y lactantes.
Estos niños tienen una forma de presentación insidiosa; las manifestaciones clínicas importantes solo se manifiestan en la fase terminal. Las más frecuentes se relacionan con el aparato o sistema afectado.
Digestivas. Rechazo a los alimentos, diarreas, vómitos, pérdida de peso o estancamiento y deshidratación. Debe ser destacado como síntoma de mal pronóstico la aparición de hemorragias.
Neurológicas. Hipotonía, letargia, reflejos tendinosos disminuidos; en la tercera parte de los pacientes, meningitis.
Respiratorios. Se presentan desde síntomas menores hasta cuadros clínicos de suma gravedad: insuficiencia respiratoria, crisis de apnea y neumonías graves con tendencia a la formación de neumatocele.
Cardiovasculares. Hipovolemia y *shock*.

Cutáneas. Piel pálida a veces cianótica, con posibilidad de presentar esclerodema en los estadios avanzados de la infección. En las lesiones producidas por la *Pseudomona aureoginosa* aparecen lesiones cutáneas características, aunque no patognomónicas (ectima gangrenosa).

- Niños mayores.

El comienzo de la infección suele ser sobreaguda, pasando de un período aparentemente normal hacia un estado de suma gravedad. Es súbito, con temperaturas elevadas precedidas de escalofríos (bacteriemia), después se presentan síntomas relacionados con el aparato digestivo (náuseas, vómitos, diarreas con alteraciones del equilibrio ácido-básico, deshidratación severa y un rápido deterioro del estado general evolucionando o no hacia un síndrome de *shock séptico*).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico queda establecido por el crecimiento de los bacilos gramnegativos en la sangre, en el LCR, la orina, en una aspiración pulmonar, o en un material purulento obtenido de abscesos subcutáneos o en áreas de celulitis.

TRATAMIENTO

En los neonatos y en los lactantes se puede iniciar el tratamiento en forma empírica en casos sospechosos de septicemia o meningitis con ampicilina asociada con un aminoglicósido. Un régimen alternativo de ampicilina y una cefalosporina (cefotaxina) que es activo contra muchos gérmenes gramnegativos puede usarse, pero teniendo en cuenta la aparición rápida de resistencia a las cefalosporinas, especialmente en los casos de gérmenes como; *Enterobacter cloacae*, las especies de *Klebsiella* y las *Serratias*. Por lo que el uso rutinario de las cefalosporinas de espectro extendido no es recomendable, a no ser que se sospeche una meningitis por gérmenes gramnegativos.

Una vez identificado el germen y su patrón de susceptibilidad antimicrobiana in vitro, se utilizarán los antibióticos de acuerdo con estos resultados.

Muchos expertos tratan las infecciones no meníngeas causadas por el *Enterobacter*, la *Serratia* y las especies de *pseudomonas*, con antibióticos β -lactámicos y un aminoglicósido. La meningitis es usualmente tratada con la ampicilina o una cefalosporina de espectro expandido en combinación con un aminoglicósido.

La duración del tratamiento debe ser en los casos sin complicaciones de 10 a 14 días y en presencia de meningitis, la duración es de un mínimo de 21 días.

Todo paciente recuperado de una infección meníngea debe tener un seguimiento para identificar secuelas que incluye pruebas para identificar alteraciones en la audición y secuelas neurológicas.

Pseudomonas y Burkholderia

Las especies *Pseudomonas* y *Burkholderia* viven abundantemente en el suelo, en el agua y en las plantas y están distribuidas ampliamente en la naturaleza. Muchas infecciones por estas especies son oportunistas y se presentan en niños de bajo peso al nacer, pacientes con disfunción inmune, malignidad, enfermedad fibroquística, quemaduras extensas, malnutrición, inmunodeficiencias primarias y pacientes con tratamiento inmunosupresor.

El número de especies anteriormente consideradas bajo el género de las *Pseudomonas*, fueron reclasificadas basándose en su rARN homología. Especies anteriormente clasificadas como *Pseudomonas cepacia*, *P. mallei* y *P. pseudomallei*, son ahora conocidas como *Burkholderia cepacia*, *B. mallei* y *B. pseudomallei*. La *Pseudomona maltophilia*, es ahora conocida como *Stenotrophomonas maltophilia*.

Un gran número de *pseudomonas* y *burkholderias* y organismos relacionados con ellas han sido identificados, pero solo unos pocos son patógenos para el hombre, de estos la *P. aeruginosa* es la más común. Otras especies ocasionalmente patógenas para los humanos incluye *B. cepacia*, *S. maltophilia*, *P. fluorescens*, *B. putrefaciens*, *B. pseudomallei* y *B. mallei*.

***Burkholderia cepacia* complejo**

Es un grupo de bacterias gramnegativas estrechamente relacionadas que comprende por lo menos 9 especies. Son aisladas del medio ambiente donde ellas pueden tener un rango de propiedades beneficiosas, sin embargo, son frecuentemente causa de infecciones fatales en humanos vulnerables tales como la FQ. Ellas no se comportan como organismos comensales y el principal curso de infección es de paciente a paciente en el hospital incluyendo equipos o instrumental médicos y desinfectantes contaminados.

Son bacilos filamentosos gramnegativos, difíciles de aislar en el laboratorio, de las secreciones respiratorias y que requiere de un medio de cultivo especial y selectivo enriquecido (OFPBL) y un período de 3 días de incubación.

Son clásicos oportunistas que raramente infecta el tejido normal, pero puede ser patógeno en aquellos niños con daño preexistentes del epitelio respiratorio especialmente en la fibrosis quística. La resistencia a varios antibióticos parece ser un factor en su emergencia como patógeno nosocomial.

Aunque esté presente en el ambiente, la transmisión de persona a persona entre FQ, ocurre bien directamente por inhalación de aerosoles o indirectamente por equipos o superficies contaminadas. Esto

ha conducido a agrupar los fibroquísticos en las clínicas, hospitales y albergues sociales basado en la presencia o no de colonización por *B. cepacia*.

La *B. cepacia* en los pacientes con FQ está asociada a un síndrome respiratorio agudo caracterizado por fiebre, leucocitosis y falla respiratoria progresiva. Esto está en contradicción con la *P. aeruginosa* que su infección es insidiosa y raramente comunicable.

El tratamiento en el hospital debe incluir el estricto cumplimiento de las medidas higienicosanitarias normadas en los servicios hospitalarios y evitar el ingreso de los pacientes colonizados y los no colonizados en la misma sala. La persona que padece de FQ y que no están infectados o colonizados por la *B. cepacia* y visitan a pacientes colonizados deben usar una máscara cuando se acerquen a 3 pies del paciente. El uso de antibióticos debe ser guiado por la prueba de susceptibilidad de un paciente aislado, pues el patrón de susceptibilidad es muy variable.

Las ureidopenicilinas (piperacillin, mezlocillin), aminoglicósidos, ceftazidina, ciprofloxacina y cotrimoxazole tienen una buena actividad.

La resistencia a los aminoglicósidos es la regla y la presencia en muchas cepas de resistencia β -lactam inducible es posible que sea la causa de los casos reportados de resistencia con los ureidopenicilinas y la ceftazidina. El tratamiento con dos o más drogas pueden ser necesarias para controlar la infección y evitar el desarrollo de la resistencia.

Aunque las especies de BCc pueden tener un uso en la agricultura, biotecnología e industria, su empleo representa un riesgo potencial para los miembros susceptibles en la comunidad.

Burkholderia mallei (muermo)

El muermo es una infección severa de los animales domésticos, debida al *B. mallei*, bacilo gramnegativo, no móvil que ocasionalmente se transmite a los humanos. Puede ser adquirido por inoculación intradérmica o por inhalación por microgotas por los aerosoles.

Los técnicos de los laboratorios pueden adquirir la infección por medio de la manipulación de las muestras clínicas. La enfermedad es relativamente común en África, Asia y en el Medio Este.

Las manifestaciones clínicas incluyen, septicemia, neumonitis aguda o crónica y lesiones necróticas hemorrágicas de la piel, mucosas nasales y ganglios.

El tratamiento de elección es con alguno de los siguientes antibióticos: sulfadiacina, tetraciclina, cloranfenicol o estreptomycin por un período de varios meses.

Burkholderia pseudomillei (melioidosis)

Esta importante enfermedad del sureste de África y el norte de Australia, se presenta en Estados Unidos en las personas que regresan de las áreas endémicas. El germen es un habitante del suelo y del agua de los trópicos. Es ubicuo en las áreas endémicas y la infección se transmite por inhalación del polvo o por la contaminación directa de las lesiones de la piel o de las heridas. La transmisión de persona a persona es raramente reportada. Encuestas serológicas demuestran que la infección asintomática ocurre en las áreas endémicas. La enfermedad puede permanecer latente y presentarse cuando la resistencia inmune disminuye, a veces años después de la exposición inicial.

La melioidosis puede presentarse como una lesión primaria simple en la piel (vesícula, bula o urticaria). La infección pulmonar puede ser subaguda y recuerda a la tuberculosis o puede presentarse como una neumonía necrotizante aguda.

Ocasionalmente, septicemias y numerosos abscesos están presentes en varios órganos: miocarditis, pericarditis, endocarditis, abscesos intestinales, colecistitis y gastroenteritis aguda, infección urinaria, artritis séptica, abscesos paraespinales, osteomielitis y adenopatías generalizadas han sido reportadas. También, encefalitis con fiebre y convulsiones.

El diagnóstico se realiza por el aislamiento del organismo gramnegativo característico en los exudados, o por crecimiento en los medios de cultivo rutinarios como el azul de metileno, eosina o en agar MacConkey's.

Están disponibles pruebas serológicas que se confirman cuando se obtiene un aumento cuádruple entre la muestra de la fase aguda y la de la convalecencia.

El organismo es susceptible a muchas drogas antimicrobianas incluyendo las cefalosporinas de 3ra. generación, los aminoglicósidos, el sulfisoxazole, el cloranfenicol y la amoxicilina-clavulánico. El tratamiento debe ser controlado por la prueba de susceptibilidad.

Dos o más agentes como la ceftazidina o el cloranfenicol asociados bien al cotrimoxazole, o al sulfisoxazole o a un aminoglicósido son usualmente empleados en las formas septicémicas o en las severas. La duración del tratamiento es entre 2 a 6 meses para prevenir las recaídas. Con un tratamiento adecuado el pronóstico es bueno.

Stenotrophomonas

El *S. maltophilia* (anteriormente conocida como *Xanthomonas maltophilia* o *P. maltophilia*) es un bacilo gramnegativo, ubicuo y que puede ser aislado en el ambiente hospitalario.

Las cepas contaminantes aisladas en los laboratorios, puede ser una forma comensal de la superficie colonizada de un paciente o puede ser un patógeno invasivo. El *S. maltophilia* es un germen oportunista que produce infecciones serias sobretodo en los pacientes que requieren cuidados intensivos, típicamente con neumonía asociada con la ventilación o en las infecciones producidas por los catéteres. Las infecciones más comunes son: neumonía, infección urinaria, endocarditis y osteomielitis.

El tratamiento debe basarse en el resultado de la prueba de susceptibilidad. Los antibióticos más utilizados son: TMP/SMX, minocycline, doxycycline, ticarcil-clavulánico y cloranfenicol. Los aminoglicósidos, las cefalosporina y el carbapenems son inactivos. Entre las quinolonas, el ciprofloxacina junto con el sparfloxacina y el levofloxacina tienen una buena actividad.

Aeromonas/Plesiomonas

Similar a los vibriones, la *Aeromonas* y las *Plesiomonas* son indígenas en el agua salada y en la estanca-da; son más prevalentes en el verano cuando el agua está más caliente. Ambos organismos están asociados con las enfermedades diarreicas, pero en ocasiones con severas enfermedades invasivas.

Aeromonas

CAUSA

Las aeromonas son miembros de la familia de los *Vibrionaceae*, son bacilos gramnegativos, oxidasa positiva y anaerobios facultativos. Las especies más conocidas son: *A. hidrófila*, *A. veronii* y *A. sobria*.

Las especies de aeromonas infectan una gran variedad de animales de sangre fría y caliente. En los humanos, la enfermedad está asociada con 3 síndromes diferentes.

- Gastroenteritis.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos.
- Septicemia.

Estas cepas de aeromonas se dividen en dos grupos mayores, los organismos microfílicos no móviles que infectan animales de sangre fría, y los organismos móviles mesofílicos que infectan a los humanos y otros animales de sangre caliente.

EPIDEMIOLOGÍA

Las *Aeromonas* spp. son ubicuas. Se aíslan en numerosos ambientes acuáticos incluyendo agua de pozo, aguas albañales, agua fresca y en el agua salada. También han sido aisladas en la carne roja, pollos, pescado, vegetales y en la leche no pasteurizada. Muchas veces

la infección está ligada con la ingestión de agua fresca contaminada o por bañarse en los estanques o piscinas. Un tratamiento previo con ampicilina está asociado con infecciones sintomáticas. Colonizaciones asintomáticas ocurren en los humanos y es más común en los habitantes de las regiones tropicales.

PATOGENIA

Datos clínicos y epidemiológicos señalan que las aeromonas son patógenos entéricos.

Este organismo posee varios factores potenciales de virulencia, que incluyen la α y β hemolisinas, fimbrias de adherencia, enterotoxinas, proteasas y quitinasa. Las β -hemolisinas pueden ser citotóxicas a varias líneas celulares. La enterotoxina causa acumulación de líquidos en las asas iliales de los conejos y aumenta el cAMP en el epitelio intestinal de los conejos, teniendo una reacción cruzada inmunológica con la toxina del cólera. La proteasa libera los péptidos y puede jugar papel en las manifestaciones extraintestinales. Unas pocas cepas producen Shigatoxina. No está bien claro cuál de los factores de virulencia define las cepas que causan infecciones. En la persona normal infectada, su suero promueve la fagocitosis y la muerte intracelular de los bacilos. La falta de esta acción en el suero está ligada con un pobre pronóstico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Gastroenteritis. Es la manifestación más frecuente sobretodo en el niño < 3 años. Algunos autores la colocan como la 3ra. o 4ta. causa de las EDA en los niños. Se aísla en el 2 al 10 % de los pacientes con diarrea y en 1 al 5 % de los controles asintomáticos, en varios estudios reportados.

La diarrea es acuosa y autolimitada, aunque la forma disintérica con sangre y mucus se ha reportado. La diarrea suele acompañarse de fiebre en los niños.

La gastroenteritis por *A. hydrophila* y *A. veronii* tipo sobria tienden a ser agudas y autolimitadas, mientras que la 3ra. parte de las diarreas por *A. cavillae* son de evolución crónica o intermitente, que pueden durar semanas.

Las complicaciones más frecuentes son; invaginación intestinal, retardo en el crecimiento y desarrollo, el síndrome urémico hemolítico y la bacteriemia.

Piel y tejidos blandos. La *A. hydrophila* es la especie predominante en las lesiones de la piel y los tejidos blandos, con mayor incidencia en los meses de verano. Los factores predisponentes son los traumas locales, exposición al agua contaminada fresca, lesiones en el curso de deportes acuáticos y el uso terapéutico de la sanguijuela.

Las lesiones reportadas tienen un rango que va desde lesiones nodulares localizadas en la piel hasta las

formas severas del tipo de la fasciitis necrotizante y la mionecrosis.

La celulitis por las aeromonas es indistinguible de las producidas por otros patógenos, pero debe sospecharse en presencia de heridas en contacto con agua, sobretodo durante el verano. Las infecciones mixtas a otros microorganismos ocurren en el 80 % en los casos asociados con trauma.

Septicemia. La septicemia por las aeromonas tiene una alta mortalidad (27 al 73 %). Está frecuentemente asociada a una enfermedad de base como las hepatobiliares y las afecciones malignas, pero puede estar presente en los pacientes sanos. Puede asociarse con infecciones mixtas, como el síndrome bacteriémico polimicrobiano. Las aeromonas que con mayor frecuencia se acompañan de bacteriemia son *A. hydrophila* y *A. veronii* tipo sobria.

Otras infecciones reportadas: endocarditis, meningitis, osteomielitis, artritis séptica, endoftalmitis, infección urinaria, peritonitis y neumonía asociada al síndrome de ahogamiento incompleto.

DIAGNÓSTICO

El aislamiento del organismo en las deposiciones o en un lugar del organismo normalmente estéril es fundamental para el diagnóstico.

El organismo se aísla raramente en los sitios estériles y requiere medios de cultivo selectivo o enriquecido. Para su aislamiento en las heces fecales se emplean los métodos rutinarios como agar sangre y agar MacConkey's, pero su cultivo puede incrementarse utilizando medios enriquecidos o selectivos como ampicilina-agar sangre o el MacConkey's-agar suplementado con Tween 80 y la ampicilina.

TRATAMIENTO

La gastroenteritis es autolimitada y por lo tanto no están indicados los antimicrobianos. En los casos de diarreas prolongadas, en los síndromes disentéricos o en pacientes con enfermedades asociadas con enfermedades hepatobiliares o inmunodeprimidos están indicados los antimicrobianos.

En los pacientes septicémicos se recomiendan los aminoglicósidos o las cefalosporinas de 3ra. generación. Otras opciones serían el imipemen, el cloranfenicol y el TMP-SMX.

Las aeromonas son resistentes a la ampicilina.

Plesiomonas shigelloides

Estos microorganismos causan gastroenteritis y más raramente infecciones extraintestinales. Es un bacilo gramnegativo, oxidasa positiva, móvil, y anaerobio

facultativo. Es considerado un miembro de la familia de los *Vibrionaceae*, aunque estudios de las secuencias del rARN sugieren que está estrechamente relacionado con las enterobacterias.

EPIDEMIOLOGÍA

Habita en el intestino de varios animales de sangre fría y caliente incluyendo gatos, perros, puercos, vacas, pescados, camarones y lagartijas acuáticas. Ha sido aislado en el agua fresca, cisternas, estanques y en el agua salada. La infección está asociada con el consumo de los alimentos contaminados (ostra o mariscos) o por contacto con animales colonizados. La gastroenteritis es más común en las regiones tropicales o subtropicales de África, Asia y Australia. Es muy rara en Europa y en Estados Unidos.

PATOGENIA

Evidencias epidemiológicas muestran que es un enterpatógeno, sin embargo, la diarrea no se presenta en voluntarios alimentados con *P. shigelloides*.

Se desconoce su mecanismo, pero se señala que puede producir diarrea secretoria e invasiva.

Estudios en vivo y en vitro muestran una patogenicidad potencial baja.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Su forma clínica fundamental es la gastroenteritis, se caracteriza por una diarrea secretoria, pero ocasionalmente produce un síndrome disenteriforme con sangre y mucus donde se pueden visualizar por medio del microscopio neutrófilos en las preparaciones de heces fecales. La sintomatología incluye fiebre, cefaleas, calambres abdominales, vómitos y diarreas. Se cura en 1 ó 2 semanas, pero se reportan casos con una duración de 4 o más semanas.

La infección extraintestinal se presenta en pacientes con una enfermedad de base como: inmunodeficiencias, malignidad, anemia falciforme, cirrosis, e incluyen: endocarditis, meningitis, osteomielitis, artritis séptica, endoftalmitis, infecciones urinarias, peritonitis, pseudoapendicitis, colitis pseudomembranosa, colecistitis y neumonía.

La sepsis de comienzo precoz neonatal y la meningitis es muy rara y se acompaña de gran mortalidad (88 %).

DIAGNÓSTICO

Es importante el antecedente de exposición a los factores de riesgo y a la ingestión de agua o alimentos contaminados. El diagnóstico se confirma con el aislamiento del germen en las heces fecales o en los líquidos corporales estériles.

Estos gérmenes se cultivan en los medios de cultivo entéricos tradicionales, tales como MacConkey's SS, el medio Nektogen agar, o el medio de deoxycholate citrate agar. Es frecuente encontrar la presencia de leucocitos en las heces fecales.

Estos gérmenes pueden ser sobrediagnosticados en aquellos laboratorios que no realizan de rutina la prueba de oxidasa.

TRATAMIENTO

La gastroenteritis es frecuentemente autolimitada. Los antibióticos se reservan para los casos de diarrea prolongada o con diarrea con sangre. El medicamento más usado es el TMP-SMX y las quinolonas.

Las formas extraintestinales son tratadas con cefalosporinas de 3ra. generación, pero siempre utilizan la prueba de susceptibilidad. Son resistentes a la penicilina, estreptomycinina y la azithromicina.

Pseudomona aeruginosa

Es un bacilo gramnegativo, estrechamente aerobio. Se multiplica en los ambientes húmedos que contienen mínimas cantidades de compuestos orgánicos, porque el puede usar cualquier curso de carbono.

Las cepas de las muestras clínicas pueden producir β -hemolisinas en agar sangre, más del 90 % de las cepas producen un pigmento verde azulado (pus azul) al igual que fluoresceína que es amarillo verdoso y fluorescente. Estos pigmentos difunden y colorean el medio alrededor de las colonias. Las cepas de pseudomonas pueden ser diferenciadas para estudios epidemiológicos por medio de fagos serológicos y los fragmentos de restricción del genoma.

EPIDEMIOLOGÍA

Las pseudomonas y otros gérmenes gramnegativos penetran en el ambiente de los hospitales en la ropa, piel o zapatos del paciente o del personal del hospital, con plantas o vegetales propias del hospital y en el aparato intestinal de los pacientes.

La colonización de cualquier sustancia líquida o húmeda puede suceder; por ejemplo, el organismo puede crecer en el agua destilada, en la cocina y en la lavandería del hospital, en algunas soluciones antisépticas y en los equipos utilizados en la terapia respiratoria.

La colonización de la piel de los pacientes, la garganta, las deposiciones y la mucosa nasal es baja al ingreso en el hospital, pero aumenta a un valor de 50 a 70 % en los casos de estadía prolongada o el uso de antibióticos de amplio espectro, reduciendo la resistencia a la colonización y permitiéndole a la pseudomona del ambiente poblar el aparato gastrointestinal. La rotura de la mucosa intestinal asociada a los medicamentos, especialmente

los agentes citotóxicos y la enteritis nosocomial pueden crear una vía que la pseudomona utiliza para diseminarse por vía linfática o por medio de la sangre.

PATOGENIA

Los requerimientos de oxígeno para crecer pueden explicar la falta de invasividad de la pseudomona después que esta ha colonizado, o aún infectando la piel.

La invasividad es mediada por los factores de virulencia del huésped. La pseudomona produce una endotoxina que es débil si se compara con la de otros gérmenes gram negativos. También produce numerosas exotoxinas incluyendo la exotoxina A que causa necrosis local y facilita la invasión sistemática de la bacteria, y la exoenzima S que actúa como adhesina y toxina celular. La pseudomona produce enfermedad en 3 estadios. La colonización y la unión bacteriana, son facilitadas por medio de las pili o fimbrias y por la adhesión oportunista al epitelio dañado por una lesión previa o infección. Un mucopolisacárido puede inhibir la fagocitosis, mientras que las proteínas extracelulares, proteasas, elastasas y las citoquinas (principalmente la leucocidina) digieren las membranas celulares y el anticuerpo y producen un aumento de la permeabilidad vascular capilar e inhibe la función de los leucocitos.

La diseminación o invasión de la sangre sigue a la extensión de la lesión del tejido dañado y es facilitada por las propiedades antifagocíticas de la endotoxina, el exopolisacárido mucoide y la disminución por las proteasas de la IgG.

La respuesta del hospedero a la infección es por medio de la producción de anticuerpos a la exotoxina del pseudomona (exotoxina A) y a los lipopolisacáridos.

El compromiso de los mecanismos de defensa del hospedero debido a traumas, neutropenia, mucositis, inmunosupresión, alteraciones del transporte mucociliar, explica el papel predominante de este organismo en las infecciones oportunistas.

DIAGNÓSTICO

Esta infección es raramente diagnosticada por la clínica. El diagnóstico depende del aislamiento del germen en la sangre, LCR, orina, aspiración por aguja fina del pulmón o del material purulento obtenido de la aspiración de abscesos subcutáneos o áreas de celulitis. Una excepción es la presencia de la ectima gangrenosa que es característico de la infección por las pseudomonas en la piel. Raramente lesiones de piel similares pueden seguir a las septicemias por *A. hydrophila* y otros bacilos gram negativos y a la *Aspergillus*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infecciones de piel y tejidos blandos. Muchos patrones clínicos están relacionados con las infecciones

oportunistas, asociados con shunt o con el uso de catéteres. La pseudomona puede ser introducida en una herida menor de una persona sana, y una celulitis o absceso localizado con exudado de color azul-verdoso puede aparecer. Las características de las lesiones en la piel (ectima gangrenosa) bien por inoculación directa o secundaria a una septicemia, comienza con una mácula de color rosada y progresa a nódulos hemorrágicos y eventualmente se ulcera con un centro equimótico o gangrenoso, con formación de escaras y rodeado de una aureola roja intensa.

Brotos de dermatitis e infecciones urinarias han sido reportados en niños sanos, causados por la pseudomona, después de baños en piscinas o tinas calientes familiares. La enfermedad puede variar de unas pocas lesiones a una invasión extensa del tronco. En algunos niños, a la lesión cutánea se le añaden fiebre, malestar, vómitos, dolor de garganta, conjuntivitis, rinitis y tumefacción de las manos.

Otras cepas de pseudomonas raramente causan enfermedad en los niños sanos, pero se han reportado, neumonías y abscesos debido a *B. cepacia*, otitis media por *P. putrefaciens* y celulitis, septicemia y osteomielitis por *S. maltophilia*.

Quemaduras y heridas infectadas. La superficie de las quemaduras y las heridas están frecuentemente pobladas por las pseudomonas y otros gérmenes gram negativos. Esta colonización inicial con un número pequeño de organismos adherentes es un requisito necesario para la enfermedad invasiva. La administración de antibióticos puede disminuir la susceptibilidad de la flora microbiológica intestinal permitiendo que la pseudomona prospere. La multiplicación del organismo en los tejidos debilitados o asociados con un uso prolongado de los catéteres i.v. o urinarios aumenta el riesgo de la presencia de septicemia, un problema mayor en los pacientes quemados.

Niños inmunocomprometidos. Los niños que padecen de leucemia y otras enfermedades malignas debilitantes, sobre todo los que reciben tratamiento inmunosupresor y que están neutropénicos, son extraordinariamente susceptibles a la septicemia debido a la invasión de la sangre por la pseudomona que lo está colonizando, usualmente en el aparato respiratorio o en el gastrointestinal. Los signos de sepsis se acompañan de vasculitis generalizada y lesiones necróticas y hemorrágicas pueden encontrarse en todos los órganos incluyendo la piel, donde aparece como nódulos de color púrpura o áreas de equimosis que se vuelven gangrenosas (ectima gangrenosa).

Celulitis perirrectal gangrenosa o hemorrágica, o abscesos pueden ocurrir asociados con fleo e hipotensión.

Infección en los lactantes. Es una causa ocasional de bacteriemia nosocomial en los recién nacidos y se

encuentra en el 2 al 5 % de los hemocultivos positivos, en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Un foco que precede a la infección es la conjuntivitis.

Los lactantes mayores pueden presentar una sepsis adquirida en la comunidad, pero es muy rara. Los casos reportados han sido precedidos por lesiones en la piel similares a la ectima, presencia de neutropenia por virus transitorios y por el contacto prolongado con aguas contaminadas en los baños.

La pseudomona como infección nosocomial (neumonía)

Aunque la pseudomona no es una causa significativa de las neumonías adquiridas en la comunidad, sí es un agente importante de neumonía nosocomial, especialmente la asociada a la ventilación. El PA ha sido históricamente un contaminante de los ventiladores, tubos de conexión y humidificadores. En el momento actual es rara, pues la desinfección adecuada y el cambio rutinario de los equipos prácticamente la ha reducido a niveles muy bajos. Independiente de esto, la colonización del aparato respiratorio y el gastrointestinal puede ser seguida por la broncoaspiración de la pseudomona en las secreciones contaminadas y traer como resultado severa neumonía.

Manifestaciones oportunistas

- Endocarditis (tricúspides).
- Infecciones del SNC.
- Otitis externa.
- Otitis externa maligna.
- Mastoiditis crónica.
- Keratitis.
- Endoftalmitis.
- Artritis séptica y osteomielitis.
- Infecciones del aparato urinario.

TRATAMIENTO

Las infecciones sistémicas por la pseudomona deben ser tratadas rápidamente, utilizando antibióticos susceptibles in vitro. La respuesta al tratamiento puede ser limitada y el tratamiento prolongado puede ser necesario en los pacientes inmunocomprometidos con formas invasivas.

Las formas septicémicas y otras infecciones agresivas deben ser tratadas con 1 ó 2 antibióticos bactericidas. Pocas evidencias indican que más de un agente debe ser usado en pacientes con inmunidad normal y en el tratamiento de las infecciones urinarias. Sin embargo, el tratamiento con dos drogas es frecuentemente usado basado en el efecto sinérgico, en los pacientes inmunodeprimidos o cuando la susceptibilidad del organismo está en duda.

Los agentes simples apropiados son: ceftazidime extremadamente efectivo a la dosis de 150 a 250 mg/kg/24h dividido cada 6 u 8h por vía i.v. Otros antibióticos serían

cefoperazone, ticarcillin-clavulanato, mezlocilin, azlocilin y piperacilin-tazobactan. La gentamicina u otro aminoglicósido pueden ser añadidos por sus efectos sinérgicos.

La carbenicillin, ticarcillin y la mezlocillin solos no son recomendables porque las cepas del organismo rápidamente se hacen resistentes.

El mezlocillin o la piperacillin a la dosis de 300 a 450 mg/kg/24h, dividida en 3 ó 4 dosis son efectivos en cepas susceptibles, cuando se combinan con los aminoglicósidos.

Son también efectivos, el imipenem, el aztreonam, la ciprofloxacina, pero deben ser usados con precaución en los niños pequeños.

En pacientes con meningitis deben usarse el ceftazidina junto con la gentamicina, siempre por vía intravenosa. Puede ser necesario utilizar la gentamicina por vía intratecal o intraventricular a la dosis de 1 a 2 mg una sola vez al día hasta que el LCR sea estéril, cuando el tratamiento intravenoso falle, pero no debe hacerse de rutina.

PRONÓSTICO

Dependerá de la enfermedad asociada. En los pacientes con inmunodeficiencias severas, el pronóstico de la sepsis es muy reservado, a no ser que factores como la neutropenia o la hipogammaglobulinemia puedan ser revertidos.

El pronóstico mejora en los casos en que se emplea el tratamiento combinado, cuando la puerta de entrada es por vía urinaria, en ausencia de neutropenia o cuando se recupera y en los casos con buen drenaje local.

El pronóstico del desarrollo normal es pobre en los pocos casos que sobreviven a la meningitis por pseudomonas.

Salmonella

Las infecciones producidas por las enterobacterias del género *Salmonella*, tienen un carácter universal, presentando un franco predominio en los países subdesarrollados, donde la higiene de los alimentos y del agua es muy deficiente. La presentación clínica más frecuente es la gastroenteritis aguda, que puede curar espontáneamente, pero también puede complicarse con bacteriemia e infecciones extraintestinales sobre todo en los pacientes inmunocomprometidos.

CAUSA

Las salmonellas son gérmenes gramnegativos que pertenecen a la familia de las *Enterobacteriaceae*, están relacionadas con la *E. coli* y las *Shigellas*. Son bacilos móviles gracias a una serie de cilios, carecen de cápsula y esporas. Son anaerobios facultativos y se cultivan fácilmente en los medios rutinarios. Colonizan

en el aparato intestinal de los humanos y muchos animales, mamíferos, reptiles, pájaros e insectos.

Se conocen más de 2 000 serotipos de salmonellas. Como otros miembros de las enterobacterias, las salmonellas poseen antígenos somáticos (O) y flagelares (H). Otro antígeno es el polisacárido capsular de virulencia (Vi) que se encuentra solamente en: *Salmonella typhi*, *S. paratyphi* y *S. dublín*. Posee propiedades tóxicas y es la responsable de la virulencia del germen.

La clasificación de Kauffmann-White de uso frecuente se basa en los antígenos O y H. De esta forma, los serotipos que causan infección en los humanos se agrupan en grupos que van de la A a la E. La *S. typhi* se clasifica en el grupo D.

A pesar del gran número de cepas, el análisis de secuencias del ADN ha revelado que las salmonellas están tan estrechamente relacionadas que pertenecen a solo 2 especies, la *S. entérica* y la *S. bongori*. Estas son subdivididas en 8 subespecies. De las cepas que causan enfermedad en los animales de sangre caliente, el 99 % son miembros de la *S. entérica* subespecie 1. Estas cepas tan altamente relacionadas muestran gran variedad en sus preferencias de hospederos y en su habilidad en causar enfermedades. Las enfermedades que producen están en el rango de: portadores asintomáticos, gastroenteritis moderadas a bacteriemias y fiebre enteral. Cambios relativamente pequeños en su genoma pueden resultar en cambios dramáticos en el tropismo del huésped y en su virulencia (Cuadro 112.21).

Cuadro 112.21. Principales Salmonellas patógenas.

Grupo	Tipo	Patología principal
A	<i>S. paratyphoid A, B, C</i>	Fiebre paratyphica A, B, y C
B	<i>S. schottmuelleri</i> <i>S. typhimurium</i> <i>S. heidelberg</i> <i>S. brandenburg</i>	Enteritis
C	<i>S. hirschfeldii</i> <i>S. choleraesuis</i> <i>S. montevideo</i> <i>S. newport</i> <i>S. oslo</i> <i>S. oranienburg</i>	Enteritis
D	<i>S. typhi</i> <i>S. enteritides</i> <i>S. sendai</i> <i>S. dublin</i> <i>S. gallinarum</i>	Fiebre tifoidea Enteritis
E	<i>S. anatum</i>	Enteritis

EPIDEMIOLOGÍA

El primer reservorio de la *S. no tíficas* son los animales incluyendo: aves de corral, animales de granja, reptiles y mascotas. El mayor vehículo de transmisión son los alimentos de origen animal incluyendo el pollo, carne roja, huevos, leche no pasteurizada y otros. También han sido implicados las frutas, vegetales y el arroz. Estos alimentos son contaminados por el contacto con productos animales o infección humana. El huevo se contamina cuando la gallina ponedora come alimentos contaminados con heces de ratones. La bacteria también es capaz de colonizar el aparato intestinal de los pollos infectando los oviductos de por vida probablemente invadiendo el torrente sanguíneo y viajando hacia el aparato reproductivo. Los gérmenes se transmiten a los huevos en formación antes que la cáscara se deposite. La cáscara y la yema pueden ser contaminadas, por lo que el lavado de la cáscara no es efectivo en prevenir la transmisión si la yema no es cocinada.

La edad específica del ataque de la infección por salmonellas es mayor en los niños menores de 5 años y en los mayores de 70 años de edad y la edad pico es en los menores de un año.

Las formas invasivas y la mayor mortalidad está en los lactantes, los ancianos y los pacientes con enfermedades crónicas principalmente las hemoglobinopatías, las neoplasias, el SIDA y otras condiciones asociadas con la inmunosupresión.

El riesgo de transmisión está asociado con la duración de la excreción fecal que ocurre en un período variable. El 45 % de los niños menores de 5 años eliminan la salmonella por las heces fecales durante 12 semanas después de la infección; en los niños mayores y los adultos es del 5 %. La administración de antimicrobianos puede prolongar la excreción. Aproximadamente el 1 % de los pacientes continúa eliminando el germen por más de un año.

Los serotipos *S. enteritides*, *S. typhimurium* y *S. heidelberg* son los responsables de la mayoría de los casos de salmonellosis humana.

Algunos serotipos como la *S. enteritides* tienen reservorios animales específicos (aves de corral). A diferencia de la *S. typhi*, la infección por salmonellas no typhi por medio del agua contaminada es relativamente infrecuente.

Debido a que los humanos son los únicos reservorios naturales de la *S. typhi*, se necesita un contacto directo o indirecto con una persona enferma o portadora para que se produzca la infección; su forma más frecuente de transmisión es la ingestión de alimentos o agua contaminada por las heces fecales humanas. Los brotes se producen por medio de aguas contaminadas debido a

saneamientos ineficientes y a la transmisión fecal-oral directa por la mala higiene personal, especialmente en los países en vías de desarrollo.

Puede haber una transmisión congénita de la infección al feto por vía tranplacentaria de una madre bacteriemia; también es posible la transmisión intraparto, o por vía fecal-oral a partir de una madre portadora.

FISIOPATOLOGÍA

La patogenia explica algunas de las manifestaciones clínicas que resultan de la invasión directa a los linfáticos y al torrente sanguíneo para llegar a los órganos estériles.

La aparición de la enfermedad después de la infección por la salmonella, depende del tamaño de la inoculación, de la virulencia del germen y de los mecanismos de defensa del huésped.

Las salmonellas al llegar al estómago se encuentran con la primera barrera protectora, el pH ácido del estómago, que inhibe la multiplicación y mueren cuando el pH llega a un valor de 2. La presencia de aclorhidria, vaciamiento gástrico rápido o una ingestión grande de gérmenes le permite a la salmonella llegar al intestino delgado. Los recién nacidos y los lactantes al presentar un pH ácido en los niveles de la hipoclorhidia, asociados con un vaciamiento rápido, se hacen vulnerables a la infección.

Al nivel del intestino delgado la carga de los gérmenes debe competir con la flora bacteriana para poder multiplicarse y causar la enfermedad. La disminución de la motilidad intestinal, aumenta el tiempo de contacto de la salmonella con la mucosa intestinal, favoreciendo la infección. La administración de medicamentos antimicrobianos o inhibidores de la motilidad intestinal favorecen la infección.

Después de la multiplicación del germen en la luz intestinal la salmonela desarrolla una vía para penetrar en la mucosa, especialmente en el íleon distal y el colon proximal. Las *Salmonellas* específicamente invaden las células de las mucosas que cubren las placas de Peyer's conocidas como células M. La función de estas células en el intestino es la de mantener una vigilancia inmunológica por muestreo del contenido intestinal. La salmonela en la luz intestinal interactúa directamente con ellas inyectándole proteínas bacterianas para inducir su captación y cruzar la capa epitelial. Cuando en el epitelio se detecta la bacteria, es ingerida rápidamente por los macrófagos. Dentro de la vacuola fagocítica, la bacteria inyecta moléculas efectoras en el citoplasma induciendo la muerte de los macrófagos. La salmonela es liberada y reingerida por nuevos macrófagos reclutados de la placa de Peyer's inflamada. Los macrófagos infectados transportan las salmonelas viables por la vía

linfática y sanguínea hacia los ganglios linfáticos mesentéricos, hígado y bazo donde el ciclo de replicación continúa resultando en una fiebre enteral sintomática.

Para muchas bacterias que causan bacteriemia en humanos, la entrada en el torrente sanguíneo significa una muerte final para el germen, porque ellos o bien perecen o matan al huésped sin transmisión afortunada. Las salmonelas toman ventaja de su habilidad de supervivir dentro de los compartimientos estériles de su hospedero y de ser capaces de pasar a la luz intestinal y transmitirse otra vez a un nuevo hospedero.

Las formas septicémicas son patrimonio casi exclusivo de los recién nacidos, de los lactantes <3 meses y de los inmunocomprometidos. En estos casos, las salmonellas invaden los linfáticos, posteriormente a la sangre con instalación de la bacteriemia, con posibles lesiones metastásicas en diversos órganos (meninges, huesos, hígado, pulmón, etc.).

La *Salmonella typhi* produce una septicemia caracterizada patogénicamente por una afectación intensa de las placas de Peyer's y los ganglios mesentéricos, y un síndrome neurológico conocido como tífico. Las hemorragias y las perforaciones son excepcionales en los niños.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las *Salmonellas no typhoideas* causan:

- Estado de portador asintomático.
- Gastroenteritis.
- Bacteriemia.
- Infecciones focales (meningitis/osteomielitis).

Gastroenteritis. La más frecuente de estas formas clínicas, es la gastroenteritis aguda; las cepas responsables más frecuentes son: *S. typhimurium*, *S. choleraesuis* y *S. enteritides*. Estos gérmenes penetran en el organismo por medio de la ingestión de alimentos contaminados, manipulados por portadores sanos. Las manifestaciones clínicas pueden simular una intoxicación alimenticia y comienzan entre las 12 a 72h después del contagio, con afectación del estado general, fiebre elevada, dolores de tipo cólico y diarreas. Las deposiciones son frecuentes, acuosas, pero también pueden contener muco, pus y sangre, dando lugar al síndrome disenteriforme.

En los lactantes es posible que la infección se presente como un cuadro dispéptico ligero o con una enteritis con deposiciones mucopiosanguinolentas imposible de diferenciar de otras enteritis de variada causa.

Con menos frecuencia se presentan formas invasivas con síntomas de deshidratación, acompañadas de sepsis y manifestaciones metastásicas a distancia.

Bacteriemia. Se presenta en el 1 al 5 % de las gastroenteritis por *S. no typhi*. Se asocia con fiebre,

escalofríos y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Sin embargo, se han reportado en los recién nacidos bacteriemias afebriles con buen estado general. La bacteriemia recurrente por salmonela es uno de los criterios de diagnóstico de SIDA según la clasificación de casos de la CDC.

Infecciones focales. Una vez en la sangre, las salmonelas tienen la propiedad de metastizar y producir una infección focal supurativa en cualquier órgano, sobretodo en los que están previamente afectados. La salmonela es causa de osteomielitis en niños con hemoglobinopatía S, como en lugares que hayan sufrido un traumatismo o presenten una prótesis.

Pueden presentarse artritis reactivas por salmonela, sobre todo en aquellos niños portadores del antígeno HLA-B27.

La meningitis es propia de los lactantes, con rápido deterioro de las funciones neurológicas con secuelas importantes y mortalidad elevada (50 %) a pesar de un tratamiento correcto. A veces se presenta como infección oportunista en los pacientes VIH positivos con una mortalidad superior al 50 % con recidivas y formación de abscesos.

La presencia de bacteriemia persistente sugiere endocarditis, arteritis o aneurisma infectado. Las salmonelas más frecuentes capaces de producir formas focales son las *S. typhimurium* y *S. choleraesuis*.

Fiebre tifoidea

La fiebre tifoidea se estima que causó 21,6 millones de casos y 216 500 muertes al nivel mundial en 2000; afectó a todas las edades. Se reporta que por cada 4 casos de fiebre tifoidea (FT), hay un caso de fiebre paratífica. Es un motivo de preocupación la emergencia global de cepas resistentes a múltiples drogas con susceptibilidad reducida a las quinolonas. La FT es una infección sistémica causada por *S. enterica* serotipo *typhi* (*S. thyfi*). Una enfermedad similar, pero menos severa es causada por la *S. paratyphi* A, B y alguna veces C. La incidencia de la FT ha declinado con el mejoramiento del abasto de agua clara con buenos sistemas de acueductos.

CAUSA

El germen pertenece a la familia de las *Enterobacteriaceae*. Muchas cepas tienen una cápsula de polisacáridos (Vi) que está asociada con la contagiosidad y la virulencia, pero cepas Vi negativas también pueden causar la enfermedad.

Todos los tipos de *S. enterica* tienen dos grandes agrupamientos de genes conocidos como ínsulas

patogénicas de las salmonelas (SPI-1 y SPI-2), que facilitan la invasión y supervivencia de la salmonela fuera de la célula huésped. El genoma de la ST también contiene SPI-7, que tiene genes que codifican la producción del polisacárido Vi al igual que otros genes de funciones desconocidas. Hay más de 200 pseudogenes que han sido inactivados por mutaciones puntuales simples, de ellos 145 están presentes como genes activos en la *S. typhimurium*. Esta salmonela causa diferentes enfermedades y tiene un mayor rango que la *S. thyfi*.

El análisis del genoma de la *S. parathyfi* A indica que es similar al de la *S. thyfi*, pero con un origen evolutivo más reciente; tiene 173 pseudogenes en comparación con los 210 de la *S. thyfi*.

TRANSMISIÓN Y FACTORES DE RIESGO

Los seres humanos son los únicos hospederos y reservorios de la ST. El germen puede sobrevivir en aguas estancadas, piscinas, agua de mar y por meses en huevos contaminados y ostras congeladas. La infección se transmite por la ingestión de alimentos o agua contaminada con heces fecales.

Los factores de riesgo son el consumo de agua contaminada, helados o el consumo de alimentos ofertados en las calles, frutas crudas y vegetales cultivados en terrenos fertilizados con agua de albañal. Otros factores serían historia de contactos con pacientes antes de manifestar la enfermedad, el no uso de jabón en el lavado de manos y evidencias de infecciones por el *Helicobacter pylori* (HP) previas al reducir el pH gástrico.

Estudios realizados en Vietnam dan un importante papel de los genes ligados al HLA en gobernar la susceptibilidad o resistencia a la FT.

FISIOPATOLOGÍA

En los niños pequeños los cambios morfológicos de la enfermedad por la ST son menos prominentes que en los niños mayores y los adultos. La hiperplasia de la placa de Peyer's, con necrosis y eliminación del revestimiento epitelial producen úlceras que sangran en ocasiones (úlceras típicas). La mucosa y el tejido linfóide del tracto intestinal está severamente inflamada y necrótica. La ulceración cura sin dejar secuela, por lo que la estenosis o la obstrucción intestinal virtualmente nunca suceden después de la FT. La lesión inflamatoria puede ocasionalmente penetrar la muscularis y la serosa del intestino y producir perforaciones. Los ganglios mesentéricos, el hígado y el bazo están hiperémicos y generalmente revelan áreas de necrosis focal. La hiperplasia del SRE con proliferación de células mononucleares es el hallazgo predominante. Una respuesta mononuclear puede ser identificada en la médula ósea en asociación con áreas de necrosis focal. La infección de la vesícula es focal, modesta e inconstante,

en proporción con la extensión de la multiplicación bacteriana. La bronquitis es común, y la infección también puede presentarse en forma de abscesos localizados, neumonía, artritis séptica, osteomielitis, pielonefritis endoftalmitis y meningitis.

La invasión del torrente circulatorio es necesaria para producir la FT. El tamaño de la carga de bacterias ingerida para causar la infección está entre 1 000 y 1 000 000 de organismos administrados por vía oral.

Después de la unión a las microvellosidades de los bordes en cepillo de las células epiteliales en el íleo, la bacteria invade el epitelio intestinal aparentemente por medio de unas células especializadas conocidas como células M sobre las placas de Peyer's, a través de los enterocitos o por vía paracelular. La bacteria se adhiere a la mucosa del intestino en el íleo terminal por medio de un receptor epitelial (la proteína reguladora de la conducción transmembrana de la fibrosis quística). El primer paso sería la inducción a las células epiteliales a aumentar los niveles del receptor con aumento de la ingestión bacteriana y la translocación submucosa. El microorganismo es transportado a los ganglios intestinales donde se multiplica dentro de las células mononucleares. Los macrófagos incapaces de destruir el bacilo al inicio del proceso, transportan el germen a los ganglios mesentéricos. De esta forma, el microorganismo llega a la sangre por medio del conducto torácico, causando una bacteriemia transitoria. Los microorganismos circulantes llegan al SRE en el hígado, bazo y la médula ósea u otros órganos dentro de las primeras 24h donde sobrevive y replica en las células mononucleares. Después de la proliferación en el SRE ocurre la bacteriemia secundaria marcando el inicio de la enfermedad clínica (después de un período de incubación de 8 a 14 días). La salmonela persiste en pequeño número, principalmente en los macrófagos, en los ganglios mesentéricos y/o en el bazo. La vesícula es particularmente susceptible a ser infectada. La multiplicación local en la pared de la vesícula produce gran número de salmonellas que llegan al intestino por medio de la bilis.

En la virulencia del germen hay que tener presente varios factores. La invasión de las placas de Peyer's es codificada por genes estrechamente relacionados a los genes de invasión de la *Shigella* spp, y la *E. coli* enteroinvasiva. Sin embargo, la ST procesa un número adicional de genes que no están presentes en la shigellas, que son los responsables del cuadro de la FT. El antígeno capsular V1 de la ST interfiere con la fagocitosis, previendo la unión del C3 a la superficie de la bacteria. La habilidad de la ST de vivir dentro de los macrófagos después de la fagocitosis es un importante rasgo de virulencia codificado por el gen (phoP regulon) y puede estar relacionado con los efectos metabólicos de la célula huésped.

La endotoxina circulante, un lipopolisacárido componente de la pared bacteriana se piensa que causa la fiebre prolongada presente en estos pacientes así como los síntomas tóxicos, aunque su nivel en los pacientes sintomáticos es muy bajo.

Alternativamente la endotoxina induce la producción de citoquinas por los macrófagos y pueden causar los síntomas sistémicos. La presencia ocasional de diarrea, puede ser explicada por una toxina relacionada con la toxina del cólera y de la enterotoxina termolábil de la *E. coli*.

La inmunidad celular es fundamental para la protección del organismo contra la FT, una disminución en el número de los linfocitos T están presentes en los pacientes que están críticamente afectados por la FT.

Los portadores del microorganismo tienen alteraciones en la reactividad a los antígenos de la ST mediante la prueba de inhibición de la migración de los leucocitos. En los portadores, un gran número de bacilos virulentos pasa al intestino diariamente y son excretados en las deposiciones sin penetrar en el epitelio del huésped.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones asintomáticas son comunes del 1 al 5 % de la población en los países subdesarrollados, aunque sean portadores. Durante los brotes más del 50 % de los infectados permanecen asintomáticos

Escolares y adolescentes. El cuadro clínico cursa en forma más leve que en los adultos. El inicio es insidioso, a los 2 ó 3 días se inician los síntomas: fiebre, malestar general, anorexia, mialgias y dolor abdominal. La fiebre aumenta progresivamente hasta llegar a su valor más alto (39 a 40°C) al cabo de 7 días, permaneciendo elevada durante 3 a 4 semanas.

Durante la 2da. semana de la enfermedad los síntomas se intensifican, existe fiebre elevada mantenida y la anorexia, la tos y los síntomas abdominales se incrementan. El paciente se presenta como aletargado y desorientado y en algunos casos se presentan delirios y estupor.

Al examen físico son frecuentes la hepatomegalia, la esplenomegalia y la distensión abdominal con dolor difuso a la palpación. En el aparato circulatorio se observa bradicardia relativa desproporcionada a los valores de la temperatura. En el aparato respiratorio pueden escucharse estertores roncós o signos de bronquitis.

En el 50 % de los pacientes se presenta un exantema maculoso (roseola) o maculopapulosa, hacia el 7mo. o 10mo. día. Las lesiones son pocas, eritematosas, de 1 a 5 mm de diámetro, discretamente elevadas y blanquean a la presión. Aparecen en formas de brotes en la parte inferior del tórax y el abdomen y duran 2 ó 3 días y al curarse dejan un ligero tono marrón en la

piel. En estas lesiones están presentes las salmonellas en el 60 % de los casos.

El estreñimiento es frecuente, pero pueden presentarse diarreas con deposiciones en puré de guisante.

Si no se presentan complicaciones, las manifestaciones clínicas regresan gradualmente entre 2 y 4 semanas, pero el malestar general y la letargia pueden permanecer durante 1 a 2 meses.

COMPLICACIONES

Son las mismas complicaciones señaladas en las formas septicémicas y/o locales de las *S. no typhicas*. La hemorragia y la perforación intestinal son excepcionales en los niños. Puede identificarse en las formas severas la presencia de una CID.

Fiebres paratíficas A-B- C. Son producidas por la *S. paratyphi* A, B, y C y son las menos frecuentes de la ST. Su cuadro clínico es similar al de la FT, pero menos severo y de menos duración y complicaciones.

Lactantes y niños menores de 5 años. En este grupo de edad la FT es muy rara. Puede presentarse un cuadro clínico simulando un síndrome viral. La diarrea es más frecuente que en los niños mayores, simulando el diagnóstico de una gastroenteritis aguda. A veces se presenta como una infección de las vías respiratorias inferiores.

Recién nacidos. Además de capacidad para producir abortos y partos prematuros, al final de la gestación puede transmitirse verticalmente de la madre al hijo. La FT se inicia en los 3 primeros días después del parto con síntomas y signos digestivos principalmente, fiebre a veces de 40°C y en ocasiones convulsiones. En el examen físico se presentan, hepatomegalia, pérdida de peso e ictericia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza por el aislamiento de las salmonellas en los hemocultivos, coprocultivos, urocultivos y cultivos del material obtenido de los sitios locales de infección. El cultivo de médula ósea es positivo en el 80 al 95 %. Usando los medios de cultivos estándar la salmonela se aísla en el 30 al 90 % de los pacientes. La sensibilidad disminuye cuando aumenta la duración de la fiebre, Son necesarios en los niños por lo menos 2,4 mL, pues tienen una gran concentración de bacterias en sangre. El aislamiento de la ST en las heces fecales es insuficiente para el diagnóstico, pero es confirmatorio del estado de portador.

La prueba de Widal (aglutininas febriles) puede sugerir un diagnóstico por la ST, pero debido al resultado falso positivo y falso negativo no es recomendable. Se encuentra en período de evaluación el uso de sondas de ADN y los anticuerpos monoclonales contra los antígenos proteicos.

Condiciones que aumentan los riesgos de presentar bacteriemia durante el curso de una gastroenteritis por salmonella.

- Neonatos y lactantes < 3 meses
- Inmunodeficiencias primarias o secundarias.
- Tratamiento con inmunodepresores y esteroides.
- Anemias hemolíticas sobretodo anemia drepanocítica y malaria.
- Vasculitis.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Gastrectomía y gastroenterostomía.
- Alteración de la motilidad intestinal.
- Aclorhidria y el uso de los antiácidos.
- Schistosomiasis.
- Malnutrición.

TRATAMIENTO

El tratamiento antimicrobiano no está indicado en los pacientes con gastroenteritis no complicada (invasiva), causada por especies de *S. no typhicas*, pues el tratamiento no acorta la duración de la enfermedad. Aunque sin beneficios probados, algunos recomiendan el empleo de terapia antimicrobiana en la gastroenteritis por salmonella en los pacientes con riesgo de enfermedad invasiva.

En los pacientes con tratamiento indicado, frente a cepas sensibles, los antimicrobianos recomendados son: ampicilina, TMP-SMX, cefotaxime o ceftriazone. También son efectivas las quinolonas (ciprofloxacina u ofloxacin).

Las infecciones por *S. typhimurium* tienen resistencia aumentada a la ampicilina, cloranfenicol, estreptomicina, sulfonamidas y tetraciclina.

En las formas invasivas de la salmonellosis, las drogas de elección serían: ampicilina, amoxicilina, cefotaxina, ceftriaxone, cloranfenicol, TMP-SMX o las fluoroquinolonas; la de elección es la susceptible a los microorganismos utilizando la prueba de susceptibilidad mínima.

En presencia de *S. typhi* susceptibles, la administración de un curso de 14 días de ampicilina, cloranfenicol o TMP-SMX, está indicado. Debe emplearse la vía parenteral. Algunos pacientes requieren mayor tiempo de tratamiento y las recaídas son frecuentes después de completar el tratamiento.

Los pacientes con formas invasivas por la ST que son inmunodeprimidos, sin localización como la fiebre entérica (bacteriemia), también deben recibir un tratamiento de 14 días. En aquellos con infecciones localizadas como; osteomielitis, abscesos, meningitis, y pacientes VIHpositivos y bacteriemia, deben ser tratados durante 4 a 6 semanas, para prevenir las recaídas. En los casos de meningitis por salmonellas está indicado el tratamiento con ceftriaxone o cefotaxina por 4 semanas o más.

Los estados de portador crónicos (un año o más) por la ST pueden ser erradicados en algunos casos con altas dosis de ampicilina parenteral o altas dosis de amoxicilina oral combinada con probenecida, La ciprofloxacina es la droga recomendada en los mayores de 8 años.

Los esteroides están indicados en pacientes con FT severa que se caracteriza por delirio, obnubilación, estupor, coma y *shock*. Esta debe ser reservada para los pacientes críticamente enfermos en que la regresión de las manifestaciones de toxemia puede ser una medida salvadora. La dosis indicada sería: dexametasona a la dosis inicial de 3 mg/kg/ vía i.v., seguido de 1 mg/kg/6h por un curso total de 48h.

Algunos autores consideran a las fluoroquinolonas (ciprofloxacina, ofloxacin y pefloxacins) como las drogas más efectivas en el tratamiento de la FT, en caso de gérmenes no resistentes con un porcentaje de curación del 98 % y con una recurrencia o estado de portador del 2 %. El cloranfenicol, que es el medicamento tradicional, es menos efectivo que las quinolonas aún en pacientes en los cuales el germen es sensible.

Portadores crónicos. Muchos portadores (definidos como individuos que excretan la ST en las heces fecales u orina por más de un año) sin litiasis vesicular deben ser tratados por medio de un curso largo con antimicrobianos. El 80 % de los portadores pueden ser curados con la ciprofloxacina (750 mg dos veces al día durante 28 días en los adultos). En pacientes con litiasis debe añadirse la colecistectomía. Estos pacientes deben ser excluidos de cualquier actividad relacionada con los alimentos.

MEDIDAS DE CONTROL

Deben establecerse todas las medidas de control recomendadas. Las más importantes son:

- Métodos sanitarios adecuados para el procesamiento y preparación de los alimentos.
- Suministro sanitario con cloración del agua para consumo humano.
- Lavado adecuado de las manos según las normas establecidas.
- Disposición adecuada de residuales y aguas albañales.
- Exclusión de las personas infectadas en la manipulación de los alimentos.
- Los alimentos de origen animal y los huevos deben ser bien cocinados. Los huevos crudos y los alimentos que lo contienen no deben ser ingeridos.
- Toda persona previamente infectada con la ST debe ser excluida de la atención a los niños hasta que presente 3 coprocultivos consecutivos negativos.

Vacunación. La resistencia a la infección por la ST se incrementa con la vacunación, pero el grado de protección de las vacunas disponibles es limitado y su acción puede ser superada cuando la carga de gérmenes de la inoculación es grande.

Hasta el momento se dispone de 3 tipos de vacunas para la población civil y una 4ta. vacuna inactivada con acetona de uso parenteral disponible para uso militar en el EU.

La eficacia de las 3 vacunas disponibles varía entre 17 y 66 %. Las más usadas son la vacuna Ty21a oral y la ViCPS de uso parenteral.

En nuestro país la vacunación se realiza de acuerdo con el Programa Nacional de Inmunización de la forma siguiente:

Vacuna antitífica: 5to. grado (9 a 10 años): 1ra. y 2da. dosis: 0,5 mL, subcutánea. 8vo. grado (12 a 13 años) reactivación: 0,5 mL, subcutánea.

Shigellas

CAUSA

Las shigellas son bacilos gramnegativos, no móviles, miembros de la familia de las *Enterobacteriaceae*. Está estrechamente relacionada con la *E. coli*. En contraste con la ECEH que coloniza en animales, los humanos son el único reservorio de las shigellas. Cuatro especies de shigellas son patógenas con más de 40 serotipos identificados. La *Shigella sonnei* (serogrupo D) que es la responsable de la mayoría de las infecciones, la *Shigella flexneri* (serogrupo B), la *Shigella dysenteriae* (serotipo A) y la *Shigella boydii*, (serogrupo C) menos frecuente. El grupo A tiene 13 serotipos, el grupo B tiene 6 serotipos y 15 subserotipos, el grupo C tiene 18 serotipos y el grupo D uno solo.

La carga bacteriana necesaria para causar enfermedad es muy pequeña (10 a 100 organismos). La transmisión por vectores (mosca doméstica) aumenta su riesgo epidémico.

EPIDEMIOLOGÍA

Las heces fecales de los seres humanos infectados son la fuente de infección. No se conoce ningún reservorio animal. Los factores predisponentes más destacados serían el hacinamiento de las viviendas, pobres condiciones higiénicas, grupos cerrados de población, deficiente ambiente sanitario, etc.

Debido a que la transmisión de las shigellas puede ocurrir después de la ingestión de una pequeña carga de gérmenes, la transmisión fecal-oral de persona a persona es la forma más común de adquirir la infección por los niños. Otro modo de transmisión es: ingestión de agua

contaminada, alimentos, contacto con objetos contaminados y por el sexo anal.

Aunque la infección puede producirse a cualquier edad, es más frecuente entre el 2do. o 3er. año de vida. La infección en los primeros 6 meses de vida es rara sin que se conozcan bien los motivos. La lactancia materna pudiera ser una explicación.

La mosca casera es un vector que transporta físicamente las heces fecales infectadas. El estadio de portador convaleciente usualmente cesa a las 4 semanas del inicio de la enfermedad aún sin tratamiento antimicrobiano. Un estado de portador de más de un año es raro.

El período de incubación varía entre 1 a 7 días, típicamente entre 2 y 4 días.

FISIOPATOLOGÍA

La virulencia de todas las shigellas está basada en su habilidad para invadir la célula epitelial del colon. Al igual que las salmonelas, penetra a través de la barrera epitelial induciendo su captación dentro de las células especializadas (las células M). Las funciones de estas células son las de mantener una vigilancia inmunológica que les permite muestrear el contenido intestinal. Las shigellas en la luz intestinal interactúan directamente con las células M infectándolas por medio de una microjeringuilla (sistema de secreción tipo-3) proteínas bacterianas para inducir su captación y cruzar la capa epitelial. Cuando en el epitelio se detecta la bacteria, es ingerida por los macrófagos dentro de la vacuola fagocítica. La bacteria inyecta moléculas efectoras en el citoplasma induciendo la muerte de los macrófagos. Las shigellas son liberadas y reingeridas por nuevos macrófagos reclutados de las placas de Peyer's inflamada. Los macrófagos infectados transportan las shigellas viables por vía linfática y sanguínea hacia los ganglios linfáticos mesentéricos, el hígado y el bazo donde continúa su ciclo de replicación resultando en una infección enteral.

La Shigatoxina es una exotoxina potente inhibidora de la síntesis proteica que es producida en cantidades significativas por la *S. dysenteriae* serotipo 1 y algunas *E. coli* (*E. coli* productor de la toxina Shiga, ECPS-1) y más raramente por otras cepas.

La fase de diarrea acuosa en las shigellas puede ser causada por las enterotoxinas.

Las shigellas requieren poca carga de microorganismos para producir la infección. La ingestión de solamente 10 *S. dysenteriae* serotipo 1 puede causar disentería en algunos individuos susceptibles. Esto contrasta con organismos tales como el *Vibrio cholerae* que requiere la ingestión de grandes cantidades 10⁸ a 10¹⁰

de organismos para producir la infección. El efecto del inóculo explica la transmisión fácil de persona a persona de la shigella en contraste con la transmisión del *V. cholerae*.

Los cambios patológicos de las shigelosis tienen lugar principalmente en el colon (su órgano diana). Los cambios más intensos están en el colon distal, aunque una pancolitis pueden presentarse. Estos cambios son: edema marcado de la mucosa (local o difuso), ulceraciones, mucosa friable, sangramiento y exudado. El examen microscópico muestra ulceraciones, pseudomembrana, células epiteliales muertas, infiltración de polinucleares extendiéndose de la mucosa a la muscularis mucosae, células mononucleares y edema submucoso.

Inmunidad. En ella intervienen la inmunoglobulina A secretora y los anticuerpos séricos específicos que se desarrollan días o semanas después del inicio de la infección. Se han identificas anticuerpos antipolisacáridos y antivirulencia (plásmidos específicos).

La protección es específica para los distintos serotipos de las shigellas.

La inducción de múltiples citoquinas, una respuesta apresurada inflamatoria es seguida de la curación.

El interferón gamma producido por las células NK es importante en la resistencia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las propiedades invasivas de la shigella hacen que pequeñas cantidades del germen se diseminen rápidamente por la mucosa.

En los casos leves o moderados los pacientes presentan diarreas acuosas o flojas con síntomas constitucionales mínimos o ausentes de varios días de evolución. En las formas graves, se produce una diseminación rápida en la mucosa, causando ulceraciones con marcada inflamación por los neutrófilos, un pequeño volumen de mucus y diarrea con sangre, dolor abdominal bajo y tenesmo que es característico de la disentería por shigella. Los síntomas generales; malestar general y fiebre pueden preceder a la diarrea. En los lactantes, la diarrea puede no ser sanguinolenta, sin fiebre ni dolor abdominal causando alteraciones hidrominerales. Se pueden acompañar de convulsiones.

La infección del colon suele manifestarse por un síndrome disentérico (disentería bacilar) que se caracteriza por cólicos abdominales, pujos y tenesmos, acompañados de deposiciones mucosas con sangre o sin ella. La disentería bacilar presenta un cuadro clínico similar desde el punto de vista clínico independiente de su causa (*E. coli enteroinvasiva*).

Complicaciones. En las infecciones por las shigellas se presentan un grupo de complicaciones no frecuentes, pero sí muy importantes desde el punto de vista pronóstico:

- Artritis reactiva (síndrome de Reiter) después de la infección por *S. flexneri*.
- Síndrome urémico hemolítico después de la infección de *S. dysenteriae* tipo-1.
- Perforación del colon.
- Encefalopatía tóxica (síndrome de Ekiri). Se trata de un síndrome de toxicidad extrema, convulsiones, hiperpirexia y cefalea seguida de edema cerebral y un curso rápido mortal.

Cómo las infecciones por la *Shigella dysenteriae* tipo-1 (bacilo Shiga) y la *E. coli* O₁₅₇-H₇ se complican con el síndrome urémico-hemolítico (SUH):

El SUH es definido como una combinación de una anemia hemolítica microangiopática con un grado variable de trombocitopenia y falla renal.

El SUH ha sido caracterizado bien por una forma epidémica/endémica (prodrómica) y por una forma esporádica (no-prodrómica). El tipo epidémico es el más frecuente y se asocia o acompaña de una enteritis como pródromo (D+ SUH) y el tipo esporádico sin pródromo (D-SUH) (Cuadro 112.22).

La *E. coli* O₁₅₇-H₇ y la *Shigella dysenteriae* tipo-1, al unirse estrechamente a las células epiteliales promueven la liberación de una toxina llamada verotoxina (VT) que ataca la mucosa del intestino a donde son transportadas por las células epiteliales, pasando del ápice a la superficie basolateral por medio de la transitosis. Una vez en la mucosa, la VT por sí misma causa lesiones hemorrágicas, trombóticas y necróticas que se expresan clínicamente por las diarreas sanguinolentas. Daña la pared intestinal, aumenta la permeabilidad del intestino y se adhiere a la pared intestinal facilitando su absorción por el aparato digestivo.

Además de estos efectos locales, la toxina absorbida sistemáticamente puede producir lesiones diseminadas

En 1977 se reportaron que algunas cepas de *E. coli* asociadas con diarreas, producían una toxina citopática cuando se cultivaban en células vero (células de riñón de monos verdes). En 1985, *Karmali y col.*, encontraron asociación entre el SUH y cepas de *E. coli* productoras de la toxina Shiga. Hay dos subtipos de verotoxinas, la VT-1 y la VT-2, que por sí mismos tienen variantes (VT-1c y VT-2c).

El SUH está con frecuencia asociado con la VT-2 y ocasionalmente con la VT-1, que causa mayor patología digestiva. La cepa VT-1 es producida también por las cepas de *E. coli* O:111 y O:26.

Cuadro 112.22. Características del SUH típico (D+ SUH) y atípico (D-SUH).

Característica	D+ SUH.	D-SUH
Patogenia	Shiga like toxina, usualmente asociada a <i>E. coli</i> O ₁₅₇ :H ₇ , shigella y otros gérmenes menos frecuentes	Infección por <i>S. pneumoniae</i> . Ciclosporina, mitomicina, contraceptivos orales, LES y nefritis por radiaciones Glomerulopatías primarias. Afecciones familiares vasculares
Prodomos	Diarrea acuosa/luego sangra	Ninguno o respiratorios
Edad de inicio	Similar	Similar
Morbilidad	Baja (-5 %)	Alta (25 %)
Estadio renal terminal	Poco común (- del 10 %)	Común (30 %)
Recurrencias	Poco comunes	Comunes (50 %)
Tratamiento	De soporte- diálisis	Soporte-diálisis + plasmaféresis

Las toxinas se unen, invaden y destruyen las células epiteliales de la mucosa colónica y producen una diarrea sanguinolenta. Posteriormente, entran en la circulación, y las toxinas por medio del receptor de membrana Gb3 (globotriaosylceramide) de las células endoteliales especialmente en el riñón, se une a ellas.

La Gb3 es un glucolípidio neutro presente en forma variada en las membranas de las células eucarióticas siendo muy frecuente en el riñón de los niños. Cada subunidad B de la verotoxina se une con tres o más moléculas de carbohidratos de la molécula del receptor Gb3. Después de esta unión se produce la endocitosis del complejo verotoxina/Gb3. Una vez dentro de la célula, la toxina es transportada al aparato del Golgi. La subunidad A se divide en una porción A-1 enzimática activa y la porción A-2 permanece unida a la subunidad B.

La subunidad A-1 es transportada al retículo endoplasmático rugoso celular donde actuando sobre el ADN ribosómico inhibe la síntesis proteica y por lo tanto, produce la muerte celular. Además, se ha sugerido que la subunidad B puede estar relacionada con la inducción de la apoptosis de las células. De esta forma, se producen las lesiones en las células del riñón del niño.

Las células endoteliales son dañadas, por lo que se liberan varios factores: de von Willebrand, de agregación plaquetaria, y el activador inhibidor-1 del plaminógeno que forma en esa zona trombos de plaquetas/fibrina. Además del riñón, el páncreas, el cerebro y otros órganos pueden ser lesionados.

Los glóbulos rojos circulantes son forzados a pasar por estas zonas de vasos ocluidos deformándose y fragmentándose y se producen los característicos schistositos. Estas células fragmentadas son removidas por el SER resultando en una anemia hemolítica (de aquí el término

de anemia hemolítica microangiopática). Como las plaquetas se consumen en el proceso de lesión, muchos pacientes desarrollan algún grado de trombocitopenia.

Por qué el riñón del niño es lesionado de forma tan prominente en el SUH?

El riñón humano contiene altos niveles de receptores Gb3 principalmente en la corteza. Además, el Gb3 se expresa en las células epiteliales, endoteliales y las del mesangio del riñón. En particular las células endoteliales del riñón expresan niveles altos de receptores Gb3. La Vt-1 se puede mostrar unida a los glomérulos de los niños in vitro, pero no en los adultos. Esta toxina también se une a los tubos colectores y a los tubos contorneados distales adjuntos a los glomérulos. Estudios in vitro han demostrado que las células tubulares renales son muy sensibles a los efectos de la VT. Estas características del riñón en los niños pudieran explicar la mayor severidad de la lesión renal en ellos, cuando se compara con los adultos.

DIAGNÓSTICO

El cultivo de las heces fecales y de muestras rectales obtenidas con isopo, aumenta la posibilidad del diagnóstico. Los hemocultivos solo deben indicarse en los pacientes que presenten infecciones severas con manifestaciones tóxicas, en los pacientes desnutridos y en los inmunocomprometidos, pues la bacteriemia es muy rara.

TRATAMIENTO

- El tratamiento antimicrobiano es efectivo para acortar la duración de la diarrea y para la erradicación del germen y se recomienda en todo paciente con un síndrome disentérico producido por las especies de shigellas.

- La enfermedad localizada en el intestino delgado frecuentemente es autolimitada (48 a 72h), pero puede progresar hacia un síndrome disentérico.
- En las formas ligeras, la indicación primaria para el tratamiento es prevenir la diseminación del organismo.
- Debe indicarse la prueba de susceptibilidad de los organismos aislados, pues la resistencia a los agentes antimicrobianos es frecuente. La resistencia a múltiples antibióticos mediados por los plásmidos se ha identificado en las especies de shigellas.
- Para las cepas susceptibles, la ampicilina y el TMP/SMX son efectivos. La amoxicilina es menos efectiva. La vía oral es la indicada, pero en los pacientes severos se prefiere la parenteral. En los casos en que se desconoce la susceptibilidad y se trata de una cepa resistente a los antibióticos anteriormente señalados, se indica la ceftriaxone parenteral o la fluoroquinolone. Algunos expertos están en desacuerdo con los beneficios del tratamiento oral de las cefalosporinas como la cefixime. Para las cepas resistentes, la ciprofloxacina u ofloxacina deben ser indicadas. El ácido nalidíxico es una droga alternativa aceptable.
- El tratamiento antimicrobiano debe durar 5 días.
- Los agentes antidiarreicos que inhiben la peristalsis intestinal están contraindicados, pues pueden prolongar el curso clínico y bacteriológico de la infección.

Tos ferina

La tos ferina es una infección del aparato respiratorio que en los casos típicos progresa a través de una secuencia de síntomas por un período de 4 a 6 semanas. La administración universal de la vacuna triple DTP en Cuba por el Programa Nacional de Vacunación, ha prácticamente eliminado a la tos ferina de los cuerpos de guardias y de los servicios de los hospitales pediátricos.

CAUSA

La *Bordetella pertussis* (BP) es un bacilo gramnegativo, polimorfo y responsable único de la tos ferina epidémica y la causa habitual de la esporádica. La *B. parapertussis* es una causa ocasional de la tos ferina en el 5 % de los casos. Ambas bordetellas son patógenos exclusivos del ser humano.

Las especies de *Bordetella* comparten un alto grado de homología de su ADN entre los genes de virulencia. Solamente la *B. pertussis* expresa la toxina (TP), su proteína de mayor virulencia. Sus serotipos dependen de los aglutinógenos termolábiles K. De los 14 aglutinógenos, 6 son específicos de BP.

EPIDEMIOLOGÍA

El ser humano es el único hospedero conocido de BP. La transmisión se produce por contacto estrecho con las secreciones del aparato respiratorio de pacientes enfermos. Los portadores sanos son muy raros, pero los adolescentes y los adultos pueden presentar infecciones menores por BP y ser contagiosos. El 90 o el 100 % de los contactos susceptibles en el hogar no inmunizados pueden adquirir la infección. Aunque la infección se presenta a cualquier edad, el 25 % de los casos son en menores de 6 meses, incluyendo el 18 % en los menores de 3 meses y el 45 % en los mayores de 5 años. La inmunidad natural ni la vacunación producen inmunidad completa o de por vida contra la infección o la reinfección. La inmunidad pasiva transmitida por la madre al recién nacido es muy pobre y a veces nula.

El período catarral, antes de la aparición del paroxismo de tos, es el más contagioso, posteriormente disminuye rápidamente, pero puede persistir por 3 semanas o más después del inicio de la tos. La eritromicina disminuye la infectividad y limita la diseminación. Los exudados faríngeos se vuelven negativos después de 5 días de tratamiento con la eritromicina.

El período de incubación es de 6 a 20 días, usualmente entre 7 y 10 días.

PATOGENIA

Después de la adquisición del germen por medio del aerosol de partículas infectadas, las hemoaglutininas filamentosas (HAF), algunos aglutinógenos (especialmente los tipos 2 y 3 con fimbrias) y de una proteína de superficie sin fimbrias llamada pertactin (Pn) son importantes en la unión con las células epiteliales ciliadas respiratorias. La citotoxina traqueal, la adenil ciclasa y la TP inhiben el aclaramiento del microorganismo. La citotoxina traqueal, el factor dermonecrótico y la *A. ciclasa*, son considerados como los responsables de los daños locales epiteliales que producen los síntomas respiratorios y facilitan la absorción de la TP. Esta toxina tiene acciones probadas biológicas (sensibilidad a la histamina, secreción de insulina y disfunción leucocitaria) algunas de las cuales tienen que ver con las manifestaciones sistémicas de la enfermedad. La TP parece tener un papel central, pero no singular en la patogenia de esta infección. La TP causa linfocitosis cuando se administra a los animales de experimentación por medio de su acción sobre los linfocitos que los retiene en la circulación.

La BP penetra en el organismo por vía aérea e infecta el epitelio ciliado de los bronquios produciéndose una reacción inflamatoria con infiltrado celular, aumento de las secreciones, hiperplasia linfoide y necrosis celular, que se puede extender en el pulmón. También puede

producir infiltración peribronquial, neumonía intersticial y zonas de atelectasia y enfisema, como consecuencia de la obstrucción total o parcial de un bronquio por medio de tapones mucosos. La bronconeumonía, que a veces complica la tos ferina es generalmente secundaria a la invasión de otros gérmenes como sería un neumococo o el estreptococo hemolítico. Las bronquiectasias pueden presentarse como secuelas de estas infecciones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico se inicia con el *período catarral*, que se caracteriza por presentar síntomas relacionados con el aparato respiratorio superior: coriza, lagrimeo, ligero grado de fiebre y tos leve, que cada vez se hace más intensa con carácter convulsivo, a predominio nocturno y tendencia a producir vómitos. Este período dura entre una a dos semanas. Le sigue el *período de estado* que se prolonga como promedio de 4 a 6 semanas, durante este período la tos evoluciona hacia una fase de tos paroxística o "convulsiva" que define la enfermedad. Los accesos de tos llamados también quintas, comienzan con una inspiración profunda seguida de sacudidas espiratorias de número variable, que dificultan la respiración y trae como consecuencia que el niño presente un rostro congestionado, cianótico, con protusión de la lengua, cuyo frenillo al rozar con los incisivos inferiores terminará por ulcerarse. Al terminar las crisis espiratorias, aparece una inspiración profunda ruidosa como un estridor, por espasmo de las cuerdas vocales, que se conoce vulgarmente como gallo. Con él empieza otra crisis de sacudidas espiratorias. Esta sucesión de dos o más crisis separadas por inspiraciones profundas y ruidosas en un mismo acceso de tos, es típica de la tos ferina. Una vez finalizado el acceso de tos, el niño expulsa una mucosidad, unas veces bajo forma de expectoración abundante (flemas), otras acompañadas de vómitos, otro carácter típico de la infección. Los accesos de tos son más frecuentes durante la noche lo que dificulta el descanso del niño. Los que se producen durante el día pueden ser desencadenados por estímulos psíquicos o físicos: enfado, llanto, risa, beber, comer, etc. Son más frecuentes en las habitaciones cerradas. Estos brotes gradualmente aumentan su severidad y requieren hospitalización, sobre todo los lactantes y los niños pequeños. Los síntomas gradualmente disminuyen en un intervalo de 2 a 4 semanas y el paciente retorna a la normalidad, *período de convalecencia*. El curso evolutivo no se modifica dramáticamente por la administración de antibióticos u otros medicamentos.

Muchos pacientes que presentan tos ferina son diagnosticados clínicamente sobre la base de la tos paroxística, sobre todo cuando se acompaña del gallo.

Sin embargo, recientes estudios reportan que el resultado del laboratorio demuestra que los niños mayores, adolescentes y adultos que están infectados por BP, pueden solo presentar una tos persistente o solo manifestaciones clínicas de una infección ordinaria respiratoria y ser fuente de infección para los contactos jóvenes.

La duración de la forma clásica de la tos ferina es de 6 a 10 semanas, sin embargo, más del 50 % de los casos primarios duran menos de 6 semanas y la cuarta parte tienen tos por 3 semanas o menos.

La enfermedad es más severa cuando ocurre durante el primer año de vida, particularmente en los pretérminos. El caso fatalidad es de 1,3 % en los menores de un mes y de 0,3 entre 2 y 11 meses de edad. La tos ferina no parece causar daño permanente pulmonar. En raras ocasiones se asocia con la muerte súbita. La apnea y la cianosis son frecuentes en los <3 meses y la fase catarral dura pocos días o no se reconoce.

En los niños inmunizados los estadios son mucho más cortos.

COMPLICACIONES

Respiratorias. Son las más frecuentes y las más graves, sobretodo en los lactantes. La de mayor importancia es la bronconeumonía. Esta raramente es producida por BP y se presenta como una forma intersticial. Los agentes microbianos más frecuentes en su causa son gérmenes de sobreinfección: estafilococo, neumococo, estreptococo y las pseudomonas, ocasionado por formas lobares. Estas infecciones secundarias se acompañan de modificaciones en el leucograma, que no se presentan en las formas primarias. Es frecuente observar leucocitosis franca por polinucleares y desviación hacia la izquierda, fiebre elevada y una disminución ostensible de los accesos de tos, aparición de síntomas de insuficiencia respiratoria y estudios radiológicos patológicos; es frecuente la aparición de atelectasia (laminar, segmentaria y lobar) producida por tapones de moco.

Otras complicaciones serían el edema pulmonar, neumotórax, neumomediastino y aire en el TCS.

Encefalopatía tos ferinosa. Se presenta en los niños menores de 2 años con fiebre elevada, somnolencia, convulsiones, paresia y a veces parálisis. Puede ocasionar la muerte, curar con secuelas o regresar espontáneamente.

Otras complicaciones son: otitis media, hemorragia subconjuntival, trastornos de electrolitos, hipoxia marcada y hemorragia intracraneal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico apoyado por los exámenes de laboratorio y radiológicos. La observación durante el período de estado de los accesos de tos hace posible, sin dificultad, el diagnóstico clínico.

El diagnóstico positivo durante el estadio precoz de la enfermedad se puede realizar cultivando las secreciones nasofaríngeas usando un isopo de dacrón o de aligato de calcio, en un medio especial de Regan-Lowe o Bordet-Gengou fresco, con una incubación de 10 a 14 días. Este dispositivo debe permanecer hasta que se produzca el acceso de tos, entonces se retira sembrándolo rápidamente en los medios de cultivo específicos. En caso de no ser posible su traslado rápido, debe ser utilizado un medio de preinoculación como el de Regan-Lowe. Falsos negativos son comunes, pero un cultivo positivo es diagnóstico.

Métodos basados en la inmunofluorescencia o inmunoensayo enzimático son seguros cuando son realizados por personal especializado. La prueba serológica no es específica ni sensible.

La presencia de leucocitosis (15 000 a 100 000 células por mm³) debida a la linfocitosis absoluta es característica del estadio catarral tardío y del paroxístico. Los linfocitos son del tipo de los linfocitos T y B y no los linfocitos grandes atípicos de las infecciones virales. Un aumento absoluto de neutrófilos sugiere un diagnóstico diferente o la presencia de una infección bacteriana secundaria. Un curso evolutivo severo en un caso positivo puede estar asociado con extrema leucocitosis y la trombocitosis (el valor más alto promedio fatal y no fatal) es en la leucocitosis de 94/10⁹ células/L en los casos fatales frente a 18/10⁹ células/L en los casos no fatales, y la trombocitosis (el valor más alto promedio fatal y no fatal) es de 782 vs 556/10⁹, respectivamente.

La eosinofilia no es común aún en los niños pequeños.

La infección por *B. parapertussis* no presenta linfocitosis absoluta. El grado de linfocitosis es paralelo a la intensidad de la tos.

Está presente moderada hiperinsulinemia y una respuesta disminuida de la glucosa a la epinefrina, pero la hipoglicemia es rara.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El síndrome tos ferinoso puede ser producido por: *Bordetella parapertussis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, algunos Adenovirus y el VSR.

Infecciones por adenovirus. Se distinguen por los síntomas asociados de fiebre, dolor de garganta y conjuntivitis.

Infecciones por Mycoplasma. Produce una tos episódica prolongada, pero está presente una historia de fiebre, cefaleas y síntomas sistémicos asociados, al comienzo de la enfermedad.

Infecciones por *Chlamydia trachomatis*. Aunque la tos ferina se incluye dentro de las neumonías febriles, es infrecuente que la BP se asocie con una tos "staccato" o entrecortada (respirando en cada golpe de tos), con conjuntivitis purulenta, taquicardia, estertores o sibilancias, que caracterizan a la infección por CT.

Infecciones por el VSR. Los síntomas predominantes están relacionados con la invasión del aparato respiratorio inferior.

Bordetella parapertussis: puede ser causa de una porción apreciable de casos clínicos de pertusis, especialmente los ligeros y ha sido reportada como coinfección con BP en 40 % de casos comprobados por el laboratorio.

TRATAMIENTO

- Los niños menores de 6 meses y otros pacientes con enfermedad severa potencial requieren hospitalización para su cuidado especializado en el manejo de los paroxismos de la tos, apnea, cianosis, dificultades con la alimentación y otras complicaciones. Cuidados intensivos son necesarios para los casos severos.
- Los agentes antimicrobianos administrados durante el período catarral, pueden disminuir las manifestaciones clínicas. Después que se establecen los paroxismos de tos, no tienen efecto sobre el curso de la infección, pero son recomendables para limitar la contagiosidad.
- La droga de valor es la eritromicina (40 a 50 mg/kg/día) por vía oral dividida en 4 dosis, para un máximo de 2g en 24h. La duración recomendada para evitar las recaídas es de 14 días. Los nuevos macrólidos: azitromicina, 10 a 12 mg/kg/día, oral en una sola dosis, o la claritromicina, 15 a 20 mg/kg/día, dividida en 2 dosis con un máximo de 1g/día pueden ser efectivas en cursos cortos de 5 a 7 días. Se ha reportado que la administración antes de las 6 semanas de vida puede estar relacionada con la estenosis hipertrófica del píloro.
- El empleo de TMX-SMX es otra posible alternativa, pero su eficacia no está probada.
- El empleo de esteroides, albuterol (un estimulante β-adrenérgico) y la inmunoglobulina antipertusis específica, individualmente pueden ser efectivos en reducir los paroxismos de la tos, pero se necesitan ensayos clínicos efectivos antes de recomendar su empleo.

MEDIDAS DE CONTROL

Vacunación. La vacunación universal con la vacuna pertusis en forma triple asociada al toxoide tetánico y diftérico es la que se recomienda en el esquema de

vacunación nacional, para todo niño menor de 7 años. Con el empleo de la vacunación universal de la vacuna triple DTP la tos ferina ha desaparecido de los servicios de urgencia y de las salas de pediatría al nivel nacional.

En algunos países actualmente se emplean las vacunas acelulares antipertusis y las recomendaciones son similares al DTP. Los resultados son prácticamente similares.

Dosis y vía de administración. La dosis administrada de la vacuna DTP es de 0,5 mL por vía intramuscular. La inmunización se comienza en los lactantes normales a los 2 meses de edad y repetida con intervalos de 8 semanas, para un total de 3 dosis. La reactivación se realiza a los 12 a 18 meses y a los 4 a 6 años.

La vacunación con la forma acelular (DTaT), pudiera desplazar a la vacuna DTP si se demuestra un adecuado nivel de inmunidad, combinado con menores efectos adversos.

CONTACTOS ESTRECHOS Y EN EL HOGAR

Inmunización. Los contactos estrechos en menores de 7 años que no están inmunizados o que han recibido menos dosis de la vacuna DTP, deben iniciar la vacunación o continuarla de acuerdo con el programa. Los niños que han recibido la 3ra. dosis, 6 meses o más antes de la exposición, deben recibir la 4ta. dosis en ese momento. Los niños que han recibido las 4 dosis, deben recibir una reactivación con DTP a no ser que una dosis haya sido administrada dentro de los 3 años últimos o tengan 7 años o más.

QUIMIOPROFILAXIS

La eritromicina a la dosis de 40 a 50 mg/kg/día/14 días se recomienda para cualquier tipo de contacto estrecho, independiente de la edad y el estado inmunitario. Un reporte reciente considera que la administración de la eritromicina por 10 días tiene los mismos efectos. El empleo adecuado de la quimioprofilaxis a todo contacto estrecho y en los hogares, limita efectivamente la infección secundaria.

Las razones para administrar la quimioprofilaxis a todo contacto estrecho, independiente de la edad y el estado inmunitario, son que la inmunidad por la vacuna no es absoluta y puede no prevenir la infección.

Tularemia

CAUSA

El agente causal de la tularemia es la *Francisella tularensis* (FT) que fue aislada por primer vez por McCoy y Chapin en California en 1990.

La FT es un cocobacilo gramnegativo, pequeño, aerobio, no formador de esporas, inmóvil y pleomorfo. Hay más de 100 especies de animales, pájaros, anfibios y artrópodos huéspedes de la FT. Produce una enfermedad aguda con presentación clínica variada: ulceroglandular, glandular, oculoglandular, orofaríngea, pulmonar y tifoídica.

Se conocen dos subespecies. La subespecie *tularensis* (Jellison tipo-A) que solo se encuentra en América del Norte y que se asocia a las garrapatas, conejos y liebres y que es muy virulenta para los seres humanos y la subespecie *polarctica* (Jellison tipo-B) propia de Europa y América del Norte, se asocia a los mosquitos y a los roedores, es menos virulenta para los humanos y no virulenta para los conejos.

EPIDEMIOLOGÍA

Los reservorios más importantes de la FT son aproximados 100 especies de animales salvajes (conejos, liebres, ratas), por lo menos 9 especies de animales domésticos (corderos, ganado, gatos), artrópodos chupadores de sangre (garrapatas, mosquitos).

El modo de transmisión de los humanos incluye, picaduras de garrapatas, contacto directo con tejido de animales infectados, inhalación de organismos aerosolizados, ingestión de carne o agua contaminada y las picadas de animales infectados. La transmisión por medio de las garrapatas es la más frecuente y las especies involucradas son: *Amblyomma americanum*, *Dermacentor andersoni* y *Dermacentor variabilis*.

Más de 108 organismos son usualmente requeridos para producir la infección si son ingeridos, pero solamente se necesitan 10 organismos para producir la infección si son inhalados o inyectados en la piel.

La transmisión de persona a persona no ha sido documentada. Los organismos pueden permanecer en la sangre durante las primeras dos semanas de la enfermedad y en las lesiones de la piel se mantienen por un mes si no son tratadas.

PATOGENIA

Si la FT se introduce en la piel, a las 48 o 72h se presenta en el sitio de inoculación una pápula, eritematosa, dolorosa y pruriginosa. Esta lesión puede aumentar de tamaño y formar una úlcera con una base negra, seguida de una adenopatía regional. Una vez que la FT llega al ganglio se multiplica y forma granulomas. La bacteriemia puede presentarse y aunque cualquier órgano puede ser afectado, el SRE es el más afectado.

La inoculación por las conjuntivas puede infectar al ojo con su adenopatía preauricular (síndrome oculoglandular de Parinaud's).

La inhalación, aerosolización o la diseminación hematogena puede llegar a producir una invasión pulmonar (neumonía) con una reacción inflamatoria y necrosis de las paredes alveolares. Estos gérmenes son ingeridos por los macrófagos alveolares, pasando a infectar las adenopatías hiliares y de aquí a la circulación. Los estudios radiológicos presentan infiltrados en forma de parches, más bien que zonas de condensación. También pueden presentarse derrames pleurales con contenido sanguinolento. Pueden estar presentes adenopatías mediastínicas.

El término tifoideo por tularemia puede ser usado para describir la bacteriemia severa, cuya puerta de entrada es desconocida. La infección por la FT estimula al huésped a producir anticuerpos. Esta respuesta humoral juega un papel menor en combatir la infección. La inmunidad mediada por células es la responsable de frenar y erradicar esta infección. La infección es seguida de una protección específica; las infecciones crónicas y la reinfección son muy raras. El período de incubación es de 3 a 5 días con un rango de 1 a 14.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica depende de la vía de inoculación. La manifestación más común de la tularemia por mordedura de la garrapata, es la enfermedad ulceroglandular, que se caracteriza por una úlcera en el sitio de inoculación (usualmente en las extremidades inferiores y en el tronco) con adenopatías dolorosas regionales (inguinales o femorales). También puede presentarse en forma ganglionar, caracterizada por adenopatías regionales sin ulceración (Fig. 112.18).

Una forma tifoide caracterizada por fiebre, escalofrío, cefaleas, dolor abdominal y postración, sin toma de la piel o adenopatías, puede ser parte del cuadro clínico,



Fig. 112.18. Úlcera típica de la tularemia.

co, lo que hace que el diagnóstico clínico sea difícil. Otras formas de tularemia serían: oculoglandular-neumonía primaria, y la orofaríngea primaria. El 20 % presentan rash macular, maculopapuloso o pustuloso. Son raros el eritema multiforme y el eritema nodoso.

Clásicamente la tularemia es una enfermedad severa caracterizada por un comienzo brusco de la fiebre (38 a 41°C), escalofríos, cefaleas, mialgias, y fatiga. La severidad es altamente variable, entre formas moderadamente febriles, afebriles y autolimitada y raros casos de shock séptico fulminante.

La mortalidad en los pacientes no complicados es de 1 a 3 % con tratamiento antimicrobiano. La forma tifoídica y la neumonía secundaria están asociadas con un aumento de la mortalidad.

La forma pulmonar se presenta en el 10 al 15 % de los casos de la forma ulceroglandular y en el 30 al 80 % de los pacientes con formas tifoideas. Las sintonías más características son la tos seca, disnea y dolor torácico tipo pleurítico. Los estudios radiológicos presentan infiltrados en forma de parches pulmonares bien definidos en uno o más lóbulos, otras veces formas lobares y adenopatías hiliares bilaterales, además, pueden presentarse efusiones pleurales sanguinolentas características de la respuesta inmune mononuclear. Se puede asociar al síndrome de distrés respiratorio del adulto (Cuadros 112.23 y 112.24).

Cuadro 112.23. Manifestaciones clínicas más comunes

Síntomas y signos	% de aparición
Adenopatías	96
Fiebre (>38,5)	87
Úlcera/escara/pápula	45
Faringitis	43
Mialgias/artralgias	39
Náuseas/vómitos	35
Hepatoesplenomegalia	35

Cuadro 112.24. Síndromes más frecuentes en la infección por tularemia.

Síndromes	% de aparición
Ulceroglandulares	45
Glandular	25
Neumonía	14
Orofaríngeo	4
Oculoglandular	2
Forma tífosa	2
Otros	6

* Incluye: meningitis, pericarditis, endocarditis, hepatitis, peritonitis y osteomielitis.

DIAGNÓSTICO

La historia clínica y el examen físico pueden sugerir el diagnóstico sobre todo si el paciente vive en áreas endémicas y existe el antecedente de exposición y/o picadura de artrópodos. El diagnóstico se establece frecuentemente por el empleo de pruebas serológicas. Un aumento cuádruplo o más del título de los anticuerpos entre la fase aguda y la fase de convalecencia son considerados como diagnóstico. También una simple determinación con un título de 1:160 o mayor en un niño sospechoso de padecer la enfermedad es altamente sospechosa. Las pruebas basadas en el PCR se han desarrollado para el diagnóstico por medio del ADN de la FT en materiales clínicos, pero esta prueba no está disponible en la mayoría de los laboratorios clínicos.

El resultado de los cultivos de rutina tiene una positividad de 10 %.

Muchos laboratorios clínicos, debido a la transmisión por vía aérea de la FT, el cultivo de este germen debe ser evitado por el temor a la contaminación del personal técnico.

Una vez infectado el paciente tiene una prueba de aglutinación positiva de 1:20 a 1:80 de por vida.

TRATAMIENTO

Debido a la ausencia de una prueba que proporcione un diagnóstico rápido, el tratamiento inicial es empírico y basado en la sospecha clínica.

Todas las cepas de la FT son sensibles a la gentamicina y la estreptomina. La gentamicina (5 mg/kg/24h/dividida en 2 ó 3 dosis) es actualmente la droga de elección. También puede usarse la estreptomina a la dosis de 30 a 40 mg/kg/24h, dividida en 2 dosis. La duración del tratamiento es de 7 a 10 días, pero en los casos moderados es de 5 a 7 días.

Los pacientes tienen una respuesta clínica importante que se presenta a las 24 a 48h después del inicio del tratamiento y las recaídas son poco comunes si se usa el antibiótico recomendado. La supuración tardía de las adenopatías puede ocurrir a pesar de un tratamiento adecuado, pero el material suele ser estéril.

Enfermedad meningocócica

La infección por *Neisseria meningitidis* no siempre se expresa como enfermedad. La mayoría de las veces, la persona permanece asintomática y puede constituir un portador sano de la infección durante días, semanas o meses. Los signos de enfermedad pueden aparecer en diversos órganos y aparatos (oftalmítis, uretritis, neumonía y otros), pero las tres formas clínicas más frecuentes son la faringoamigdalitis meningocócica, la meningoencefalitis meningocócica y

la meningococemia, la cual puede tener una evolución fulminante hacia el choque y la muerte. La enfermedad meningocócica sigue siendo una enfermedad endémica con epidemias cíclicas y es causa aún de una mortalidad elevada.

CAUSA

La *N. meningitidis* (meningococo, *N. intracellularis*) es un diplococo gramnegativo del género *Neisseriae*, aerobio y productor de catalasa y oxidasa que generalmente coloniza en la faringe. A la mucosa se fija a través de pilli o fimbrias. Tiene una envoltura o cápsula constituida por un polisacárido, el cual antigénicamente permite clasificar a esta bacteria en grupos. Se han identificado al menos 13 grupos, de los cuales, los serogrupos A, B y C incluyen hasta el 90 % de las cepas aisladas al nivel mundial; las restantes son de los grupos X, Y y W-135. En la membrana externa se encuentran varias proteínas y lipopolisacáridos (LPS). Las proteínas cumplen importantes funciones para el mantenimiento de la vida del microorganismo; algunas están presentes en elevadísima concentración, y constituyen proteínas mayoritarias: según sus características antigénicas permiten clasificar al meningococo en serotipos. El meningococo B tiene más de 20 serotipos y 4 subtipos diferentes (B-2, B-4, B-15, etc.). Los LPS constituyen la endotoxina de la bacteria y son compuestos altamente tóxicos.

Respuesta del huésped, ¿protectora o patogénica?

El principal mecanismo defensivo del huésped es la presencia de anticuerpos en sangre, así como anticuerpos locales del tipo IgA, los cuales se incrementan con la edad y pueden ser inhibidos por el humo del tabaco, incluidos los fumadores pasivos. Los anticuerpos IgG presentes en la madre son capaces de atravesar la placenta en el último trimestre del embarazo. El neonato recibe esta inmunización pasiva que le dura algunas semanas. A lo largo del primer año de vida aparecen anticuerpos IgM e IgG como resultado de la respuesta inmunológica activa a antígenos del ambiente, bien por exposición a cepas de meningococo o a otros gérmenes grampositivos y gramnegativos capaces de producir reacción cruzada con el meningococo.

El inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) es una glicoproteína que actúa como proteína de la fase aguda durante la inflamación. Se le vincula al riesgo de desarrollar complicaciones y muerte durante la enfermedad meningocócica. El factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF) es un mediador de la inmunidad innata de reconocida importancia en la patogenia del choque séptico. Los lipopolisacáridos y el factor de necrosis tumoral (TNF α) son inductores del

MIF. Las concentraciones en sangre de MIF han sido relacionadas con la severidad de la enfermedad, la presencia de choque y con las citoquinas interleuquina 1 (IL-1) β , IL-10, IL-12 y factor de crecimiento endotelial vascular. Un perfil predominante de citoquinas antiinflamatorias ha estado asociado al desarrollo de enfermedad severa y choque en la enfermedad meningocócica.

Los monocitos son activados por la endotoxina meningocócica y liberan factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) que actúa sobre las células endoteliales y otras células, liberando interleuquina 1 (IL-1) y estas hacen liberar otras citoquinas, como el γ interferón. Esta respuesta forma parte de la inmunidad innata y, cuando es ordenada, contribuye a la curación del enfermo. Sin embargo, puede ser exagerada y contribuir a su agravamiento. Tanto el TNF α como la IL-1 producen hipovolemia mediante el escape de agua y sodio al espacio extracelular; alteran el metabolismo energético con aumento de lactato; activan sustancias procoagulantes que conducen a la coagulación intravascular y disminuyen la contractibilidad cardíaca. Además, actúan sobre receptores específicos en hígado, piel, riñón y pulmón, determinando daño multivisceral. Todo esto puede conducir a hipotensión, acidosis metabólica, toxicidad sistémica, choque letal y falla múltiple de órganos.

Los pili de *N. meningitidis* interactúan con CD46, una proteína presente en la superficie celular, la cual regula la activación del complemento. El sistema del complemento es vital para la protección de los individuos contra *N. meningitidis*. Sin embargo, este patógeno ha desarrollado varios mecanismos para evitar su destrucción por el complemento humano. Algunas estructuras bacterianas, tales como la cápsula polisacárida y otras, que se semejan o se unen a las moléculas del huésped actúan evitando la lisis mediada por el complemento y la fagocitosis. La meningitis meningocócica se presenta de modo recurrente cuando hay deficiencia de los componentes terminales del complemento (C5-C8), deficiencia de C3 y en otros estados que cursan con hipocomplementemia. La deficiencia de properdina se ha asociado a formas fulminantes de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

Desde hace dos siglos, la enfermedad meningocócica ha sido un problema de salud en Europa. El primer brote epidémico de meningitis meningocócica fue descrito en Ginebra, en 1804. Llevada la enfermedad por los europeos a África, este continente ha tenido brotes epidémicos de cientos de miles de casos durante el siglo xx. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), esta infección, de distribución universal, ha sido

causa hasta de 500 000 muertes por año, sobre todo en países del África Subsahariana.

El serogrupo A y el C fueron los predominantes, pero en las últimas décadas el meningococo B se ha incrementado, actualmente es el que más se aísla al nivel mundial. En nuestro continente, Brasil ha presentado las mayores epidemias, tanto por el serogrupo C como por el B, y actualmente mantiene alta incidencia. Otros países, como Estados Unidos y Canadá, así como España, los países escandinavos y otros europeos mantienen una cantidad importante de enfermos. En Cuba, aumentó la incidencia a partir de 1976 llegando en 1983 y 1984 a tasas superiores de 14/100 000 habitantes para luego declinar. La cepa de mayor circulación ha sido la B-4: P-1:15. La mayor tasa ha correspondido a los niños menores de 1 año. La inmunización a toda la edad pediátrica con la vacuna contra la proteína externa del meningococo B ha sido un factor decisivo para llevar la enfermedad a la tasa preepidémica, esto es, 2/100 000 habitantes, lo cual se obtuvo desde finales de 1990 y comienzos de 1991 y se ha mantenido durante casi veinte años.

El carácter cíclico de la enfermedad meningocócica aún no ha sido explicado satisfactoriamente. En algunas ocasiones, el incremento en el número de casos está relacionado con algún cambio antigénico en las cepas circulantes, particularmente en los antígenos de la proteína de la membrana externa. La introducción de cepas virulentas también se asocia a aumento de la letalidad. Otras veces, las epidemias se producen por cambios ecológicos y conflictos sociales en sectores poblacionales marginales, que se resuelven cuando las condiciones de vida mejoran. La vigilancia epidemiológica de la enfermedad meningocócica ha debido incluir, además de los métodos epidemiológicos convencionales, la vigilancia molecular, o sea, la tipificación molecular de las cepas circulantes.

El reservorio es exclusivamente humano, constituido por los sujetos enfermos y los portadores sanos. El período de incubación de la infección puede ser de 1 a 10 días, aunque generalmente es menor de 4 días. El enfermo tiene importancia clinicoepidemiológica porque el germen infectante es virulento, pero una vez instaurado el tratamiento deja de ser peligroso como fuente de contagio. No se ha encontrado una tasa de ataque secundario significativa entre el personal hospitalario que los atiende. El portador es la principal fuente de infección. Se ha considerado que una elevación en el porcentaje de portadores dentro de una población aumenta el riesgo de epidemia (20 % se ha señalado como alarmante); pero los estudios realizados han dado resultados contradictorios. En Europa, donde hasta 35 % de los adultos jóvenes han sido portadores en un momento dado, la aplicación de métodos moleculares ha permitido identificar

la gran diversidad genética de las cepas aisladas a partir de portadores sanos en comparación con el número limitado de cepas hipervirulentas asociadas a enfermedad invasiva.

Como más frecuente, el niño adquiere la infección de los adultos, El contacto debe ser mantenido, principalmente bajo el mismo techo, en el hogar, escuelas, instituciones o guarderías. El mecanismo de transmisión es aéreo, a partir de la rinofaringe del portador, por microgotas. Dada la fragilidad del germen fuera del organismo humano, no se admite más que el contagio directo.

PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

La puerta de entrada es la faringe del huésped. El meningococo se adhiere selectivamente a las células epiteliales columnares, las cuales aparecen vacuoladas unas horas después y permiten el paso de los diplococos del tejido subepitelial adyacente al tejido linfoideo. Los leucocitos fagocitan a estos gérmenes y los transportan a través de la circulación sistémica hasta colonizar en piel, ojos, articulaciones, corazón, glándulas suprarrenales, meninges y pulmón. Se había considerado que una infección viral precedente favorece la infección meningocócica, pero esto ha sido cuestionado en fecha reciente.

El meningococo produce una endotoxina varias veces más potente que la producida por otros gérmenes gramnegativos. La endotoxina actúa directamente sobre los tejidos y órganos, como el corazón, disminuyendo la contractibilidad del ventrículo izquierdo pero, sobre todo, produce vasculitis generalizada y coagulación intravascular diseminada, determinando daño vascular difuso (daño endotelial, inflamación de paredes vasculares, necrosis y trombosis). La endotoxina meningocócica modifica la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo cual favorece el éstasis venoso y el edema cerebral. Esta endotoxina conduce al choque a través de diversos mecanismos: activación del sistema del complemento, producción de bradiquinina, activación y lisis de neutrófilos y plaquetas con liberación de productos tóxicos, sustancias vasoactivas y enzimas lisosomales. El resultado final es vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular e hipovolemia.

Se ha considerado que la insuficiencia suprarrenal se asocia a enfermedad meningocócica grave como factor causal o contribuyente de varias de sus complicaciones. Sin embargo, al determinarse los niveles de cortisol plasmático en la fase aguda de la enfermedad, en niños cubanos que estaban hospitalizados por meningitis meningocócica o meningococemia, no se comprobó insuficiencia suprarrenal, sino -por el contrario- altos niveles de cortisol, como corresponde a unas suprarrenales de estrés. Esta brusca hiperactividad glandular produci-

ría una rápida depleción de la hormona lipídica, lo cual unido al fenómeno local de Schwartzman conduciría a la hemorragia suprarrenal. Las alteraciones cardíacas evidenciadas en trastornos de repolarización son producidas por un factor depresor miocárdico propio de la enfermedad, por miocitolisis focal y por aumento en la secreción de adrenalina por la médula suprarrenal. La endotoxina en interacción directa con las membranas hepáticas produce alteración intracelular en células parenquimatosas y no parenquimatosas con repercusión en la producción de bilis, excreción de aniones, producción de energía y metabolismo de lípidos y carbohidratos. En las artritis y algunas complicaciones oculares (iritis, episcleritis) se han apreciado depósitos de inmunocomplejos (endotoxina-anticuerpos) con fijación del complemento.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La enfermedad meningocócica produce una afectación multivisceral, con lesiones inflamatorias, hemorrágicas y necróticas. El estudio necrópsico de 100 niños fallecidos en los hospitales pediátricos de Ciudad de La Habana mostró los siguientes resultados: hemorragia suprarrenal (65 %), edema pulmonar (64 %), edema cerebral (55 %), sufusiones hemorrágicas de la mucosa digestiva (49 %), hemorragia pulmonar (44 %), inflamación hepática (38 %), esteatosis hepática (28 %), enteritis (26 %), hemorragia cerebral (26 %), neumonía (20 %), miocarditis (16 %) y encefalitis (14 %).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La faringitis meningocócica es clínicamente indistinguible de la producida por otras causas. Cuando al cuadro inicial de faringitis aguda se asocia la presencia de petequias, vómitos y cefalea, con rigidez de nuca y demás signos meníngeos, estamos en presencia de la forma invasiva más común de enfermedad meningocócica: la meningitis meningocócica, asociada por lo general a buen pronóstico, si es identificada y tratada temprana y adecuadamente. Algunos pocos pacientes -lactantes y niños pequeños- desarrollan un síndrome de hipertensión intracraneana de súbita instalación, debido a inusual hiperdema cerebral, frecuentemente asociado a coma de rápida progresión, dificultad respiratoria y convulsiones, con tensión arterial normal y escasa celularidad del líquido cefalorraquídeo (LCR), la cual constituye la forma de encefalitis fulminante, con petequias o sin ellas, de mal pronóstico.

La meningococemia fulminante es la forma clínica más temida, por su elevada mortalidad: faringitis, fiebre, síntomas gastrointestinales, rápida diseminación de la púrpura, cianosis y colapso vascular. La evolución clínica desde el primer síntoma hasta el cuadro clínico de

púrpura y choque puede ser de pocas horas de duración, con signos meníngeos escasos o ausentes, pues la presencia de meningitis es variable y el pronóstico es mejor si la evolución de la enfermedad permitió y dio tiempo a que se desarrollara pleocitosis en el LCR. Puede asociarse a disfunción miocárdica, expresada en bajo gasto, arritmia, o ambos.

La meningitis meningocócica es una forma localizada de enfermedad meningocócica, a diferencia de la meningococemia, la cual es la forma sistémica de la enfermedad, aunque tiene variación en su severidad. Otra forma clínica, no siempre reconocida, es la meningococemia crónica que se expresa con fiebre intermitente, pápulas recurrentes, áreas eritematosas elevadas y artritis ocasional.

¿Cuáles son los síntomas y signos iniciales de la enfermedad meningocócica?

En 405 pacientes menores de 15 años con enfermedad meningocócica confirmada que fueron atendidos en Ciudad de La Habana, los síntomas iniciales fueron los siguientes: fiebre (94,5 %), vómitos (56,5 %), cefalea (31,1 %), manifestaciones catarrales (12,8 %), dolores articulares (8,3 %), astenia (7,9 %), irritabilidad alternando con somnolencia (6,1 %), diarreas (4,6 %), petequias o equimosis (4,4 %) y dolor abdominal (4,1 %). Sin embargo, al momento de la hospitalización, las petequias o equimosis estuvieron presentes en el 32,3 % de los casos, rigidez de nuca (21,9 %), depresión de la conciencia (14,8 %), signos meníngeos (12,8 %), convulsiones (6,6 %) y choque (6,6 %).

En el referido estudio, se constató la existencia -en la mayoría de los pacientes- de un primer estadio, bastante inespecífico, en el cual las manifestaciones generales (fiebre, decaimiento) y del aparato respiratorio superior (faringitis) eran las únicas o francamente predominantes; un segundo estadio, a veces superpuesto al anterior, caracterizado por manifestaciones digestivas (dolor abdominal, vómitos, en ocasiones diarreas) y osteoarticulares (artralgias, monoartritis); y un tercer estadio, en el cual la forma clínica ya se define y el síndrome predominante se hace evidente: manifestaciones neurológicas (signos meníngeos, alteración de la conciencia), hematológicas (púrpura) y cardiovasculares (choque).

Existen otras formas clínicas localizadas, con el cuadro clínico particular del aparato u órgano afectado, tal como ocurre con la neumonía meningocócica primaria, a veces con derrame pleural; conjuntivitis y endoftalmítis; uretritis y vulvovaginitis, endocarditis, pericarditis y miopericarditis; artritis, osteomielitis y lesiones líticas en huesos con hiperostosis cortical asociadas a fiebre prolongada; peritonitis primaria y otros cuadros de abdomen agudo, generalmente asociados a adenitis

mesentérica. Aunque la meningitis meningocócica es la manifestación neurológica típica, pueden existir presentaciones atípicas, que incluyen ataxia cerebelosa, psicosis e hidrocefalo. Ha sido descrita la supraglotitis fulminante por *N. meningitidis*.

DIAGNÓSTICO

El *diagnóstico clínico* es el único diagnóstico verdaderamente precoz, que solo es posible hacerlo si se integra el conocimiento clinicoepidemiológico con el mantenimiento de un alto índice de sospecha de la enfermedad, particularmente en situaciones de hiperendemia o franca epidemia. A veces se designan como "atípicas" las formas oligosintomáticas o comenzantes de la enfermedad, que por constituir el estadio inicial hacen que el diagnóstico ciertamente sea más difícil, pero en el cual la respuesta al tratamiento es mejor. Las formas clínicas "típicas" (meningoencefalitis o meningococemia) en las cuales todos los signos están presentes, se reconocen con mayor facilidad, pero ya con un pronóstico reservado.

En el hemograma de estos pacientes puede encontrarse disminución de las cifras de hemoglobina y leucocitosis con neutrofilia, así como desviación a la izquierda, aunque puede haber cifras normales de leucocitos y aún leucopenia. Los pacientes con petequias o equimosis requieren del recuento plaquetario para determinar trombocitopenia. Si existe coagulación intravascular diseminada, además de la trombocitopenia, se encontrarán productos de degradación de la fibrina y disminución del fibrinógeno, protrombina y factores V y VIII. En la meningitis meningocócica, el LCR mostrará variable celularidad, a franco predominio de polimorfonucleares, hipoglucorraquia y elevación de las proteínas, como en las demás meningitis de causa bacteriana.

El *diagnóstico causal* se logra mediante el aislamiento del meningococo a partir de cultivos de sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), lesiones de piel u otro sitio de infección. Del LCR debe tomarse muestra para bacterioscopia mediante tinción de Gram y búsqueda de los característicos diplococos gramnegativos intracelulares, así como de líquido sinovial u otro líquido corporal normalmente estéril, y del aspirado de petequias o equimosis, pero servirá solamente como diagnóstico de presunción. La toma de sangre o LCR para cultivo debe hacerse antes de iniciar el tratamiento antibiótico. La punción lumbar puede ser negativa al principio de la enfermedad y puede ser diferida ante un paciente grave con cuadro de meningococemia, en el cual el resultado del estudio del LCR no resulta imprescindible para la decisión terapéutica. Los antígenos polisacáridos meningocócicos pueden ser detectados en LCR (como

diagnóstico probable) mediante la prueba del látex, no así en sangre ni orina. En casos de meningitis sin diagnóstico por cultivo, la aplicación de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) a una muestra de LCR ha demostrado su utilidad para confirmar la infección meningocócica.

El *diagnóstico diferencial* se hará atendiendo a la forma clínica y al cuadro sanitario que exista en cada momento y lugar. Esto incluye las meningoencefalitis producidas por otros agentes infecciosos, bacterianos y virales; la sepsis por gérmenes gramnegativos y otras causas de vasculitis; endocarditis bacterianas; infecciones por enterovirus. En la región de las Américas, la enfermedad meningocócica debe diferenciarse de algunos cuadros de leptospirosis y de la fiebre hemorrágica del dengue/síndrome de choque por dengue (FHD/SCD), así como de la enfermedad por hantavirus, en algunos países.

COMPLICACIONES

En la meningococemia, las complicaciones inmediatas más frecuentes son el choque, la coagulación intravascular diseminada, la insuficiencia renal y el síndrome de dificultad respiratoria por edema pulmonar no cardiogénico, que puede ser, además, de origen cardiogénico debido a la disfunción miocárdica por endotoxemia. La meningoencefalitis meningocócica puede presentar coma, edema cerebral, convulsiones, ataxia, parálisis de pares craneales y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Las lesiones cutáneas pueden necrosarse y provocar pérdida de piel de diversa extensión. La necrosis y compromiso vascular de extremidades pueden determinar amputaciones.

PREVENCIÓN

Quimioprofilaxis: Para los contactos familiares, contactos íntimos, compañeros de guardería, contacto en los últimos siete días. No indicada a compañeros de colegio, ni a los contactos de los que reciben profilaxis. De elección: rifampicina, a la dosis de 600 mg/dosis/12h durante 2 días, para adultos; 10 mg/kg/dosis, también cada 12h durante 2 días, para niños (5 mg/kg/dosis, para neonatos). Alternativas: ceftriaxona i.m., dosis única, 125 mg en pacientes menores de 12 años y 250 mg en los mayores; ciprofloxacino, vía oral, dosis única, 500 mg (solamente estudiado en mayores de 18 años y contraindicado en embarazadas). Este tratamiento no protege a la persona que lo recibe de desarrollar la enfermedad, sino es un intento de cortar la cadena de transmisión y evitar casos secundarios. No es necesario administrarlo en el caso índice si ha recibido cefotaxima o ceftriaxona. Los tres agentes son eficientes hasta dos semanas de seguimiento. La rifampicina también demostró ser efectiva, comparada

con placebo, hasta 4 semanas después del tratamiento profiláctico, pero en ese período de seguimiento ya fueron aisladas algunas cepas resistentes.

Vacunación: De las vacunas existentes contra los polisacáridos meningocócicos, las más utilizadas han sido la vacuna contra los grupos A-C a la dosis de 50 mcg de cada polisacárido y otra vacuna contra los polisacáridos de los grupos A, C, Y y W135, las cuales son útiles a partir de la edad de 2 años. También existen vacunas conjugadas contra el serogrupo C y contra los serogrupos A,C,Y y W-135, que son inmunógenas a partir de los 2 meses de edad.

En Cuba, se aplica con éxito la vacuna contra el meningococo B obtenida a partir de proteínas purificadas de la membrana externa, enriquecidas con aquellas proteínas de mayor capacidad de inducción de anticuerpos bactericidas específicos en el humano (complejo de proteínas de alto peso molecular), conjugadas con el polisacárido capsular de meningococo C. Cada dosis de 0,5 mL contiene 50 mcg de proteínas B purificadas y 50 mcg de polisacárido C. Se administra por vía intramuscular en región deltoidea, en 2 dosis con un intervalo de 6 a 8 semanas.

Con la referida vacuna, se obtienen niveles protectores de anticuerpos específicos contra el meningococo C en la segunda semana después de la primera dosis y contra el meningococo B a las 3 semanas de la segunda dosis. Esta vacuna fue administrada en forma masiva a unos 2 millones de cubanos de 3 meses a 14 años (96 % de la población de esa edad) y demostró una eficacia del 95 % para los menores de 6 años y superior al 90 % en el grupo de 6 años en adelante. No se constataron casos de reacciones adversas graves. Las reacciones más frecuentes fueron dolor en el sitio de inyección, eritema local o induración, fiebre (no es un síntoma constante) y más raramente alguna erupción que desapareció sin tratamiento. El perfeccionamiento de esta vacuna y la obtención de otras contra el serogrupo B se investiga a partir de antígenos capsulares sin reacción cruzada, de las vesículas de la membrana externa de cepas genéticamente modificadas, así como vacunas recombinantes o combinaciones de las referidas.

TRATAMIENTO

El reconocimiento inmediato de los signos y síntomas seguido por el tratamiento agresivo continúan siendo los factores decisivos para sobrevivir a esta grave enfermedad. La resucitación mediante aporte de líquidos y el tratamiento antibiótico son las terapias más importantes para la enfermedad meningocócica. Otras posibilidades terapéuticas, como la utilización de corticoides, pueden tener su espacio en el tratamiento, pero se necesitan estudios más definitivos.

El antibiótico de elección para el tratamiento de la enfermedad meningocócica sigue siendo la penicilina, a dosis de 250 000 a 500 000 UI/kg/24h. Dosis máxima de 10-12 millones UI en 24h, distribuida en 6 subdosis por vía i.v., durante 7 a 10 días. Si se sospecha resistencia parcial a la penicilina, utilizar ceftriaxona a 100 mg/kg/24h i.v. (2g/24h como dosis máxima), o cloranfenicol a la dosis de 100 mg/kg/24h. Dosis máxima de 4 g/24h. El cloranfenicol también está indicado en pacientes con alergia a la penicilina.

Tan importante o más que el tratamiento antibiótico es lograr que el paciente mantenga o recupere un correcto estado hemodinámico mediante la administración de líquidos, fármacos inotrópicos y glucocorticoides, con los cuales se tratará de evitar la falla múltiple de órganos y la CID. Es de vital importancia ir por delante de las diferentes fases de la cascada de la inflamación: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, sepsis grave, choque y falla multiorgánica, que pueden conducir al paciente a la muerte. El paciente con enfermedad meningocócica debe ser atendido en una Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica o, de no existir esta posibilidad, creársele las condiciones para una vigilancia clínica y cuidado continuado y progresivo, que depende principalmente del personal de enfermería y médico que está permanentemente junto al enfermo.

Una pregunta aún no respondida es la efectividad de la indicación precoz de corticoides en los casos de meningococemia, con el objetivo de prevenir el choque o tratarlo desde sus inicios. En Cuba, se utiliza hidrocortisona a 100 ó 150 mg/kg/dosis o metilprednisolona a 30 mg/kg/dosis, a la par de la administración de líquidos por vía i.v. como tratamiento inicial (20 ml/kg ó 400 mL/m² de superficie corporal en la primera hora). Estas medidas terapéuticas, así como la corrección de la acidosis metabólica, se indican antes de la primera dosis de penicilina, si bien la antibioticoterapia no debe diferirse más de 30 a 60 min. Después de la primera hora, se continúa la administración de líquidos por vía i.v. a la dosis de 1 500 a 2 000 mL/m²/día.

En los casos menos graves, esta reposición de líquidos puede ser suficiente. Otros pacientes necesitarán que se les administre por segunda, o tercera vez. la referida dosis inicial de líquidos. De persistir los signos de choque después que el paciente haya recibido 40 ó 60 mL/kg, debe hacerse intubación intratraqueal para ventilación asistida, debido al riesgo significativo de edema pulmonar. La indicación de albúmina humana u otra sustancia coloide también es objeto de controversia. Algunos pacientes para su recuperación necesitan una cantidad de líquidos equivalente a dos o más veces su

volemia, así como tratamiento concurrente con inotrópicos (dopamina, dobutamina o adrenalina), pues la depresión miocárdica acompaña invariablemente al choque en la meningococemia.

En los casos de meningoencefalitis meningocócica, la complicación más frecuente es la hipertensión intracraneana por edema cerebral. Algunos enfermos presentan los signos de hipertensión intracraneana como manifestación clínica predominante: depresión progresiva de la conciencia, anisocoria o reflejo pupilar enlentecido, hipertensión arterial relativa y bradicardia (papiledema es un signo de aparición tardía). En estos casos, debe evitarse el tratamiento agresivo con reposición de líquidos e indicarse infusión i.v. de manitol a 0,25 a 0,5 g/kg a administrarse en 5 min, para prevenir herniación del tallo cerebral. Está indicada la intubación traqueal urgente. Los cuidados neurointensivos incluyen el mantenimiento de la cabeza en línea media y elevada a 30 grados, aspiración mínima, sedación, normo o moderada hipotermia y evitación estricta de hipercapnia.

Se ha recomendado la utilización de dexametasona a la dosis de 0,15 mg/kg inmediatamente antes de o concomitando con la primera dosis del antibiótico, la cual debe repetirse 3 ó 4 veces al día durante 4 días. Sin embargo, también se debate la utilización de corticoides en la meningitis meningocócica. Cuando en un enfermo coexisten choque e hipertensión intracraneana, debe darse prioridad al tratamiento del choque, incluida la intubación traqueal para posible hiperventilación. Otras complicaciones que se deben vigilar y tratar son: sangramiento digestivo, insuficiencia renal y síndrome de dificultad respiratoria por edema pulmonar no cardiogénico. El paciente con meningoencefalitis recibirá oxigenación adecuada, así como los cuidados médicos y de enfermería para la prevención y tratamiento del coma.

Se dispone de una gammaglobulina antimeningocócica para uso intravenoso obtenida de adultos voluntarios vacunados con la vacuna B-C. Debe administrarse lo más precozmente posible. La dosis es de 2,5 mL/dosis (125 mg de IgG hiperinmune) a niños de menos de 20 kg de peso y 5 mL/dosis (250 mg de IgG hiperinmune) en la primera dosis a niños de mayor peso. En ambos casos, las dosis siguientes son de 2,5 mL/4 ó 6h. En pacientes de evolución satisfactoria, no ha sido necesario administrar más de 3 ó 4 dosis. La dosis de 2,5 mL se administra disuelta en 10 ó 20 mL de solución salina, lentamente, en no menos de 10 min. Las dosis mayores deben administrarse en venoclisis de solución salina en 30 a 60 min.

Durante las epidemias de enfermedad meningocócica, deben existir algoritmos, así como Guías para el

Manejo de Casos, que permitan su centralización normativa. La aprobada y utilizada en Cuba, durante la última epidemia por meningococo B, incluye:

- Clasificación clínica de los enfermos en los servicios de urgencias.
- Tratamiento inicial según forma clínica.
- Tratamiento de las complicaciones inmediatas y protección del huésped.
- Tratamiento antimicrobiano.
- Prevención de secuelas y detección precoz de afectación residual.

En los servicios de urgencias, el enfermo es clasificado según sus síntomas y signos:

- Grupo I: fiebre, petequias y choque.
- Grupo II: fiebre y petequias.
- Grupo III: fiebre, signos meníngeos, depresión de la conciencia u otro signo de meningoencefalitis.
- Grupo IV: fiebre y antecedente de contacto con un caso de enfermedad meningocócica en los últimos 15 días o el enfermo procede de escuela o institución donde hubo un caso en fecha reciente.
- Grupo V: fiebre solamente.

Para los enfermos en los grupos I y II, el tratamiento es el de la meningococemia y va dirigido a prevenir el choque o tratarlo exitosamente. Para los enfermos incluidos en el grupo III (meningoencefalitis) el tratamiento inicial va dirigido a la prevención y tratamiento del edema cerebral: restricción de líquidos por esa vía a no más de 1 000 mL/m² de superficie corporal/día; tratamiento de las convulsiones, si están presentes; evitar la hiponatremia (por natriuresis o por secreción inadecuada de hormona antidiurética) administrando el sodio a 100 mEq/m²/día; utilización de diuréticos osmóticos o furosemida (1 mg/kg/dosis). Los pacientes que consultan solamente con fiebre (grupo IV) y que tuvieron contacto con un enfermo de meningococemia o meningitis meningocócica en días o semanas precedentes debe recibir tratamiento con penicilina G cristalina (500 000 U por vía i.m. cada 6h) durante 3 a 5 días, o hasta que se aclare su diagnóstico definitivo.

PRONÓSTICO

La supervivencia depende de múltiples factores: la forma clínica, la edad del paciente, la toxicidad de la cepa infectante, el grado de afectación orgánica, la precocidad del diagnóstico y la calidad del tratamiento de las complicaciones. La letalidad de la meningococemia aguda puede ser hasta del 20 % o más, mientras que la de la meningoencefalitis meningocócica no debe exceder del 3 al 5 %. En Cuba, se ha aplicado una evaluación

pronóstica que tiene en cuenta ocho factores desfavorables, a saber:

- Edad menor de 3 años.
- Choque.
- Coma, grado II o más.
- Convulsiones.
- Púrpura o trombocitopenia (<100 000/mm³).
- Recuento leucocitario menor de 10 000/mm³ o menos del 50 % de neutrófilos en el conteo diferencial.
- Acidosis metabólica (pH<7,30).
- Hipocelularidad del LCR (menos de 300).

Cuando el paciente recibió el tratamiento específico con 4 o menos de estos factores, el pronóstico fue bueno. Cuando tuvo 5 o más factores, el pronóstico era reservado. La asociación de algunos factores determinó el mayor riesgo de fallecer, a saber: choque, trombocitopenia y recuento leucocitario normal o bajo, para la meningococemia; en el caso de la meningoencefalitis meningocócica, los pacientes que presentaron coma y menos de 150 células/mm³ en el LCR tuvieron el peor pronóstico.

Como factores de pronóstico desfavorable también han sido referidos: hiperpirexia, presencia de petequias 12h antes de la hospitalización (o equimosis al ingreso), hipotensión arterial, eritrosedimentación normal, coagulación intravascular diseminada, así como bajos niveles de la proteína C, la cual regula la actividad trombínica.

En Cuba, la existencia de Guías Nacionales para el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de estos enfermos, la capacitación a los profesionales de la Salud, el ingreso de estos enfermos en Unidades de Terapia Intensiva Pediátricas para asegurar el tratamiento preventivo e intensivo de las complicaciones y la introducción del tratamiento con gammaglobulina antimeningocócica permitieron aumentar la supervivencia de enfermos que tenían mal pronóstico según la puntuación realizada a su ingreso.

La mayoría de los sobrevivientes no tienen secuelas, pero algunos quedan con afectación neurológica (hidrocefalia, epilepsia), sensoriales (sordera, hipoacusia, amaurosis por endoftalmitis) y óseas (trastornos del crecimiento esquelético) dos a cuatro años después de haber padecido la enfermedad meningocócica. El examen multidisciplinario de los convalecientes (examen neuropediátrico, pruebas psicométricas y potenciales evocados auditivos de tallo cerebral) ha permitido la detección precoz de niños en riesgo de afectación neurosensorial, así como su tratamiento rehabilitador (incluyendo prótesis auditivas) ha mejorado notablemente su calidad de vida.

ANAEROBIOS

Las bacterias anaerobias adquieren importancia clínica por las infecciones mayores que producen, a menudo son polimicrobianas, es decir, la bacteria se aísla en infecciones mixtas con otras bacterias anaerobias, anaerobias facultativas y aeróbicas.

Las bacterias anaerobias (los mayores colonizadores humanos) se encuentran en todo el cuerpo humano como parte de la flora normal (piel, superficies mucosas y en mayores concentraciones en la boca, vías respiratorias superiores y las vías digestivas). La infección se produce cuando los gérmenes anaerobios, invaden las zonas estériles del organismo o cuando existen factores predisponentes que alteran el potencial de oxígeno reducido de los tejidos. Estos gérmenes carecen de citocromo para metabolizar el oxígeno.

Se trata de gérmenes relativamente o totalmente intolerantes a la exposición de oxígeno. Su habilidad para vivir en presencia de O_2 varía notablemente; la mayoría son anaerobios facultativos, capaces de sobrevivir en presencia de O_2 , pero creciendo mejor con tensiones de oxígeno reducidas, y otros son anaerobios obligados, pues no superviven en presencia de O_2 .

La mayoría de las lesiones producidas por los anaerobios se producen adjunto a las mucosas y como infecciones mixtas con aerobios.

Aquellas áreas de traumatismos, áreas desvascularizadas y lesiones por compresión son sitios ideales, pues son situaciones asociadas con baja tensión de O_2 .

CAUSA

Hay más de 30 géneros y 200 especies de anaerobios y su clasificación y nomenclatura cambian constantemente.

Anaerobios gramnegativos

Bacilos gramnegativos

Especies bacteroides-prevotella. Representan un grupo importante de los anaerobios que causan enfermedades en los humanos. Son habitantes normales de las vías respiratorias superiores, intestinos y genitales femeninos. Las especies más frecuentes aisladas son las del bacilo *fragilis*. Este bacilo tiene una gran virulencia, forma parte de la flora normal del colon y es responsable de casos de apendicitis. No es frecuente su colonización en la boca y el aparato respiratorio.

Los miembros de la *Prevotella melaninogenica* (anteriormente conocida como *B. melaninogenica*) se encuentran en las vías respiratorias altas (flora normal oral, infecta las encías, dientes, amígdalas y espacios

parafaríngeos) y el *B. bivus* y el *B. disiens* en los genitales femeninos. La *Prevotella oralis* (anteriormente conocida como *Bacteroides oralis*) están presentes en la cavidad oral.

Las especies del género *Bacteroides* se aíslan en los abscesos abdominales, empiema pulmonar y en los abscesos cerebrales. También pueden infectar las heridas quirúrgicas y producir peritonitis después de una lesión intestinal o de una enfermedad inflamatoria pélvica. El pus suele ser fétido y se puede presentar bacteriemia con infecciones metastásicas locales.

Fusobacterias. Son bacilos gramnegativos pleomorfos, habitantes habituales de la boca y el colon, que con frecuencia se aíslan de infecciones mixtas causadas por la flora normal de la mucosa. Es posible la presencia de bacteriemia con osteomielitis por la fusobacteria como único germen.

Cocos gramnegativos

Las especies de *Veillonella* representan un grupo de cocos gramnegativos que forman parte de la flora normal de la boca, nasofaringe y probablemente del intestino. Suelen presentarse como infección única o mixta.

Anaerobios grampositivos

Bacilos grampositivos

Actinomyces. El grupo *Actinomyces* incluye varias especies que causan la actinomicosis de las cuales la *A. israeli* es la más frecuente. Su sitio de localización anatómico es la boca. Ciertas especies de *Actinomyces* toleran el oxígeno (aerotolerante) y proliferan en presencia de aire.

Tiene 3 formas mayores de presentación clínica.

La cervicofacial: se presenta después de extracciones dentales, cirugía oral o trauma facial.

La forma torácica: secundaria a la aspiración de secreciones orofaríngeas, cirugía de esófago (disrupción) o traumas no penetrantes.

La forma abdominal: los sitios más frecuentes de localización son el apéndice y el ciego. Los síntomas son similares a los de una apendicitis.

Lactobacillus. Son miembros de la flora de la vagina. El ácido láctico producido en su metabolismo ayuda a mantener un pH bajo normal en las vías genitales de la mujer. Rara vez causan enfermedad.

Propionibacterium. Son miembros de la flora normal de la piel y causan enfermedad cuando infectan dispositivos plásticos utilizados en canalizar venas.

Participan en la causa del acné. Por ser miembros de la flora normal de la piel, pueden contaminar los

hemocultivos o el líquido cefalorraquídeo que se obtienen penetrando la piel. Es importante señalar que a veces es difícil diferenciar una contaminación de un cultivo positivo.

Eubacterium, *Bífido bacterium* y *la Archnia*. Estos 3 géneros de bacilos grampositivos anaerobios son pleomorfos y se encuentran en infecciones mixtas acompañados de flora de la bucofaringe y del colon.

Clostridium. Son bacilos grampositivos formadores de esporas. Constituyen más de 50 especies, las cuales producen la enfermedad por intermedio de las exotoxinas que generan. La clostridia es un organismo muy ancestral, que vive en todos los hábitat naturales donde los compuestos orgánicos están presentes: tierra, polvo, sedimentos acuáticos y en el aparato intestinal de los animales y del hombre. La clostridia es capaz de fermentar una gran variedad de compuestos orgánicos. Ellos producen, cuando fermentan los azúcares, productos terminales como el ácido butírico, acético, butanol, acetona y gran cantidad de gas (CO₂) y H₂. También al fermentar los aminoácidos y los ácidos grasos producen unos olores muy fétidos. Elaboran una amplia variedad de enzimas extracelulares para digerir grandes moléculas biológicas en el ambiente entre los elementos fermentables. Por tanto, juegan un papel muy importante en la biodegradación y en el ciclo del carbono. Se conocen 4 especies principales:

El *C. tetani* cuyas esporas se distribuyen en forma amplia por todo el ambiente.

Una vez que proliferan elaboran una toxina tétano-espasmódica (ver *Tétanos*).

El *C. botulinum*, produce el botulismo y se distribuye con amplitud en el entorno. Las esporas pueden encontrarse en los alimentos preservados o enlatados donde disponen de bajas concentraciones de oxígeno, disminución del potencial de oxidación y reducción y de nutrientes. Los microorganismos germinan y elaboran las neurotoxinas que son las más potentes que se conocen, pero pueden neutralizarse por los anticuerpos (ver *Botulismo*).

El *C. perfringens* es el agente causal de la gangrena gaseosa. Existen por lo menos 12 antígenos solubles diferentes, muchos de los cuales son tóxicos.

Todos los tipos de *C. perfringens* producen la toxina α que es una exotoxina hemolítica necrosante. Las otras toxinas tienen actividades variables que incluyen necrosis hística y hemólisis. El germen está distribuido por todo el medio ambiente. La gangrena gaseosa se produce cuando una herida de los tejidos blandos se contamina con el bacilo como son los traumatismos, los abortos sépticos y las heridas de guerra.

El *C. perfringens* es una causa común de intoxicación alimentaria en menor frecuencia que el estafilococo. Esta intoxicación es producida por una enterotoxina producida y liberada durante la esporulación.

C. difficile (ver *C. difficile*).

Cocos grampositivos

Las especies de *Peptostreptococcus* son cocos grampositivos que se encuentran en la piel y en las mucosas como parte de su flora normal. También en el aparato respiratorio y digestivo. Se ha aislado en algunos casos de abscesos cerebrales, del pulmón y en casos de sinusitis crónica. Muchas veces se asocian con infecciones mixtas.

PATOGENIA

La infección por los anaerobios se produce cuando existe un defecto en las defensas del hospedero a causa de una infección previa con destrucción celular, o por una restricción del aporte sanguíneo, que conduce a una reducción total del potencial de óxido reducción, junto a la inoculación oportunista de la flora normal cercana.

La acción patógena de los anaerobios, por lo tanto, depende de las propiedades del germen o de factores propios del hospedero.

CARACTERÍSTICAS DEL GERMEN

- Producción de toxinas que causan el carácter necrotizante de determinadas infecciones (neumonía, celulitis) o el carácter de intoxicación sin infección (botulismo).
- La activación del factor XII de la coagulación por medio de los lipopolisacáridos de algunos bacteroides que facilitan la aparición de tromboflebitis.
- La acción de ciertos polisacáridos capsulares responsables de la producción de abscesos como es el caso del *B. fragilis*.

FACTORES LOCALES

Los factores locales del huésped parecen ser los más importantes:

- Las alteraciones de las barreras normales cutaneo-mucosas que permiten la invasión de los microorganismos con posible acción patógena. Puede ser la consecuencia de enfermedades previas o secundarias a accidentes o maniobras quirúrgicas.
- Disminución del potencial de óxido reducción. La reducción del oxígeno libre es necesario para el crecimiento anaeróbico; actúan impidiendo la acción fagocítica bactericida de los granulocitos y la acción del complemento, favoreciendo el crecimiento bacteriano.

La invasión de los aparatos y sistemas se facilita por la habilidad de los anaerobios en producir necrosis hística e invadir los vasos sanguíneos. Su extensión se produce por contigüidad a partir del hábitat normal de los gérmenes (cavidad oral, piel, aparato gastrointestinal) o de enfermedades primarias (otitis, mastoiditis, sinusitis), aunque también es posible su diseminación hematogena (abscesos cerebrales, pulmonares, etc.).

En la infección humana, la fuente de la mayoría de las bacterias anaerobias es la propia flora normal del paciente, que se disemina después de traspasar la barrera mucocutánea de su hábitat normal en la orofaringe, aparato digestivo o la región genital, es por ello que las infecciones por los anaerobios son polimicrobianas y de origen endógeno.

Clostridial myonecrosis (gangrena gaseosa)

CAUSA

La gangrena gaseosa (GG) es causada por la especie *Clostridium*. El más comúnmente aislado es el *C. perfringens*, que son bacilos anaerobios, grampositivos, grandes con extremos romos. Otra especie es el *C. sordelli* que puede también estar relacionado con la gangrena gaseosa. Las infecciones mixtas con otros gérmenes grampositivos o gramnegativos son frecuentes.

EPIDEMIOLOGÍA

La GG usualmente se produce por la contaminación de las heridas abiertas que penetran los músculos. La fuente del clostridium es el suelo, los objetos contaminados y las heces fecales de los humanos y animales. Las heridas quirúrgicas sucias o traumáticas con tejido no vitalizado importante y los cuerpos extraños, predisponen a la infección. La GG no traumática ocurre ocasionalmente por el clostridium en el aparato gastrointestinal en algunos niños malnutridos.

PATOGENIA

Las esporas de estos clostridium llegan a los tejidos por medio de la contaminación con tierra o heces o procedentes del aparato digestivo. Las esporas germinan en un bajo potencial de óxido reducción, las células vegetativas se multiplican, fermentan los carbohidratos presentes y fabrican el gas. La distensión de los tejidos y la interferencia en la irrigación sanguínea, junto con la secreción de la toxina necrotizante y la hialuronidasa, favorecen la diseminación de la infección, la necrosis, la anemia hemolítica y la muerte.

Además, los clostridium toxigénicos, con frecuencia se asocian a la infección de varios cocos y

microorganismos gramnegativos. En ocasiones el *C. perfringens* del tipo C produce una enteritis necrotizante con una mortalidad elevada en los niños.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio es anunciado por un dolor agudo en el sitio de la herida, seguido de edema, exudado y progresión del dolor asociado a un olor característico.

Los hallazgos sistémicos incluyen: taquicardia, desproporcionada con el grado de la fiebre, palidez, diaforesis, hipotensión, falla renal y posteriormente alteraciones de la conciencia y del estado mental.

La crepitación es sugestiva, pero no patognomónica de la infección por el clostridium, pero no está siempre presente. El diagnóstico se apoya en los síntomas y signos clínicos, incluyendo la apariencia característica del músculo necrosado. La GG no tratada evoluciona hacia la muerte.

DIAGNÓSTICO

Deben realizarse cultivos en medios anaerobios del exudado de las heridas, tejidos lesionados y sangre.

Debido a que el clostridium es universal, su aislamiento en las heridas no es diagnóstico, a menos que las manifestaciones clínicas características estén presentes.

La coloración de Gram del exudado de las heridas, demostrando las características de estos bacilos grampositivos y la ausencia o escasa presencia de polimorfonucleares, sugiere una infección por el clostridium. Una radiografía del sitio afectado puede demostrar la presencia de gas.

TRATAMIENTO

La medida terapéutica más importante es la excisión quirúrgica, precoz y amplia de todo el tejido necrótico y la eliminación de los cuerpos extraños si están presentes.

El cuidado del *shock*, imbalance electrolítico y ácido básico, la anemia hemolítica y cualquier otra complicación, es esencial.

El medicamento de elección es la penicilina G (250 000 a 400 000 U/kg/24h) por vía i.v. Otras alternativas serían: clindamicina, metronidazol, imipenem o meropenem y el cloranfenicol en los pacientes alérgicos a la penicilina.

El oxígeno hiperbárico puede ser beneficioso, pero no hay datos controlados disponibles de su eficacia. La antitoxina no tiene valor terapéutico.

En los pacientes con heridas groseramente contaminadas, el empleo de penicilina G (50 000 U/kg/día o la clindamicina (20 a 30 mg/kg/día) puede tener valor profiláctico.

Intoxicación alimentaria por *C. perfringens*

CAUSA

La intoxicación por los alimentos es causada en ocasiones por el *C. perfringens* (CP) tipo A, el tipo C causa la enteritis necrotizante. La enfermedad se produce por una toxina lábil al calor, que es la responsable de una forma leve y frecuente de intoxicación alimentaria.

EPIDEMIOLOGÍA

El CP es ubicuo en el ambiente y frecuentemente contamina la carne cruda y el pollo. También aparece después de la ingestión de carne, aves cocinadas, guisos, pasteles de carne, sometidos a períodos prolongados de enfriamiento lento y almacenamiento a temperatura ambiente, que facilitan la supervivencia de la espora.

La espora germina y se multiplica durante el enfriamiento y permanencia a la temperatura ambiente. Una vez ingerido, la enterotoxina producida por el CP en el intestino inferior es la responsable de los síntomas.

La enfermedad habitualmente se adquiere en los banquetes, en los restaurantes donde los alimentos son preparados en grandes cantidades y se almacenan a temperaturas calurosas, por períodos prolongados.

La enfermedad no es transmitida de persona a persona y el período de incubación es de 6 a 24h, usualmente de 8 a 12h.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La intoxicación alimentaria se caracteriza por un inicio brusco de una diarrea acuosa, con espasmos abdominales moderados o severos, acompañados de dolor en el epigastrio. Los vómitos y la fiebre son pocos frecuentes. La sintomatología regresa en 24h. Esta ausencia de fiebre permite diferenciarla de las infecciones por salmonellas y shigellas. La poca frecuencia de los vómitos y el largo período de incubación, contrasta con el cuadro clínico de las enfermedades transmitidas por los alimentos contaminados con metales pesados, enterotoxina por *S. aureus* y las toxinas que contaminan a los pescados y mariscos.

La enteritis necrotizante es una enfermedad grave a veces fatal producida por el *C. perfringens* tipo C.

DIAGNÓSTICO

Debido a que la flora fecal de las personas saludables frecuentemente incluye el CP, conteos de por lo menos de 10⁶ de esporas del CP por gramo de heces fecales obtenido en las 48h del inicio de la infección son requeridos para el diagnóstico positivo.

El diagnóstico puede ser realizado también por el aislamiento de la enterotoxina del CP en las heces fecales por medio de kits disponibles comercialmente. Como se trata de un germen anaerobio son necesarias medidas especiales de transporte.

TRATAMIENTO

Usualmente no se requiere tratamiento. La hidratación oral o a veces intravenosa puede estar indicada en casos complicados con deshidratación. No están indicados los antibióticos.

Infecciones por los *Fusobacterium*

Este género se incluye en la familia *Bacteroidaceae* y comprende 9 especies; las más frecuentes en las infecciones humanas son: *F. necrophorum* y *F. nucleatum*.

Los miembros de este grupo son parte de la flora normal de la cavidad oral, aparatos digestivo y genital. En la placa dental representan el 4 % de todos los anaerobios aislados. Son componentes menores de la flora del colon y, en ocasiones, son parte importante de la flora vaginal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El microorganismo del género *Fusobacterium* produce infecciones polimicrobianas, de origen endógeno y aparecen cuando en el huésped se presentan factores de riesgo como: traumas, instrumentación, manipulación, infecciones orales, disminución del potencial de oxígeno y necrosis de los tejidos.

Las fusobacterias asociadas con la *Porphyromonas assacharolytica* y cocos grampositivos anaerobios, pueden ocasionar la angina de Vincent's que se caracteriza por una gingivitis aguda fulminante, necrotizante y ulcerativa asociada a dolor, destrucción hística y un olor desagradable con formación de pseudomembranas.

La *F. necrophorum* puede conducir a enfermedad de Lemierre's o septicemia posanginal caracterizada por sepsis y extensión metastásicas en distintos órganos. Actualmente después de la era del antibiótico esta enfermedad es poco frecuente.

El *F. nucleatum* está asociado a infecciones pleuropulmonares como la neumonía aspirativa, el absceso del pulmón y el empiema.

El *F. nucleatum* asociado con el *B. ureolyticus* son los agentes anaerobios más frecuentes asociados con las infecciones del líquido amniótico en las mujeres con las membranas intactas.

Las *Fusobacterias* spp. asociadas a las espiroquetas anaerobias producen una gingivitis ulcerativa necrotizante aguda (GUMA). Es una gingivitis poco común que se

presenta en los adultos jóvenes, adolescentes sometidos a estrés y niños con malnutrición.

Las fusobacterias pueden también causar: sinusitis, abscesos del hígado y del bazo, meningitis, abscesos cerebrales, endocarditis y osteomielitis.

Prevotella

El género *Prevotella* incluye especies con nombres nuevos y otras que se clasificaron previamente como especies de bacteroides, por ejemplo la *P. melaninogenica* la cual se llamaba anteriormente *B. melaninogenica*.

Las infecciones por prevotella son también polimicrobianas, asociándose con anaerobios que forman parte de la flora normal, en particular con los *Peptostreptococos* y las especies de *Fusobacterium* y otros.

Pueden ocasionar amigdalitis aguda y crónica, sinusitis crónica, abscesos encefálicos. La *P. melaninogenica* se asocia con infecciones de las vías respiratorias inferiores como el absceso del pulmón, el empiema y la neumonía aspirativa.

La *P. bivia* y la *P. diesens* se presentan en las vías genitales femeninas ocasionando enfermedad inflamatoria pélvica, abscesos tuboováricos, endometritis y vaginosis.

Porphyromonas

Este género incluye especies con nuevos nombres y especies que anteriormente se incluyeron en el grupo de los *Bacteroides*. Forman parte de la flora normal de la cavidad oral y otros sitios anatómicos.

Pueden causar infecciones gingivales y periapicales de los dientes y más comúnmente infecciones mamarias, axilares, perianales y en los genitales masculinos.

Síntomas y signos que orientan hacia una infección anaeróbica

- Exudado fétido.
- Infección en la proximidad de una superficie mucosa.
- Gas en los tejidos.
- Necrosis hística severa, con formación de abscesos y gangrena.
- Abscesos cerebrales y empiema subdural.
- Neumonía por aspiración, neumonía necrotizante y abscesos pulmonares.
- Sinusitis crónica, otitis media crónica y abscesos periodontales.
- Abscesos hepáticos, tuboováricos, vulvovaginales, aborto séptico y endometritis.
- Infectan las úlceras de decúbito y pies del diabético.

Especies anaerobias más frecuentes encontradas en las infecciones clínicas

Localización	Grampositivas	Gramnegativas
Mitad superior del cuerpo	<i>Peptostreptococcus</i>	<i>Prevotella</i> <i>Eubacterium</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Fusobacterium</i>
Mitad inferior del cuerpo	<i>Clostridium</i>	<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Veillonella</i>

Infecciones comúnmente asociadas con gérmenes aerobios

Asociadas con organismos indígenas en la mitad superior del cuerpo

- Absceso cerebral.
- Sinusitis crónica.
- Otitis crónica y mastoiditis.
- Abscesos parafaríngeos y periamigdalinos.
- Abscesos dentales y periodontitis.
- Angina de Ludwig.
- Quiste branquial infectado.
- Infección de mordeduras humanas y paroniquia.
- Infección necrotizante por aspiración bronquial.
- Septicemia secundaria a cuerpos extraños.

Asociadas con organismos indígenas en la mitad inferior del cuerpo

- Peritonitis y abscesos peritoneales.
- Infección de heridas quirúrgicas abdominales.
- Enfermedad inflamatoria pélvica.
- Colangitis ascendente.
- Celulitis principalmente perirrectal.
- Hemocultivo positivo después de enfermedades gastrointestinales y en los pacientes inmunocomprometidos.

TRATAMIENTO

Las infecciones anaerobias presentan particularidades que hay que tener presentes en su tratamiento: distinta sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos frecuentemente asociados con las infecciones aeróbicas y la existencia de un número elevado de casos que requieren procedimientos quirúrgicos.

La penicilina G es el antibiótico de elección para todas las formas, exceptuando las causadas por el *B. fragilis* y ocasionalmente por otras cepas que han

desarrollado resistencia (*B. melaninogenicus*, *C. perfringens* y *Fusobacterium varium*). En estos casos y en los pacientes alérgicos a la penicilina, el medicamento indicado es la clindamicina, otras alternativas son el cloranfenicol, metronidazol (Cuadro 112.25).

Es importante incluir cobertura frente a infecciones mixtas por aerobios como los *S. aureus* en las infecciones de los tejidos blandos, la *E. coli* y la *Pseudomona aureoginosa* en caso de peritonitis. El tratamiento se prolonga 10 días; en caso de osteoartritis y abscesos cerebrales de 6 a 8 semanas. Las recidivas no son infrecuentes.

Botulismo

El botulismo, habitualmente no se considera una enfermedad infecciosa sino una intoxicación, es causado por una potente neurotoxina producida por el *Clostridium botulínium* (CB); su manifestación clínica más importante es la parálisis muscular.

CAUSA

Es un germen grampositivo formador de esporas, anaerobio obligado, formador de toxinas y cuyo hábitat es universal: suelo, polvo y sedimento marino. Se encuentra en una variedad de productos agrícolas frescos.

Las esporas de algunas cepas del CB sobreviven a la temperatura de ebullición por varias horas, que hacen al organismo supervivir a los efectos humanos de preservar los alimentos. Sin embargo, la toxina es termolábil y fácilmente destruida por calentamiento a temperaturas de 80°C o mayor por 10 min.

Se han identificado 8 tipos inmunológicamente distintos de la toxina (A, B, C1, C2, D, E, F y G). Todas excepto la C2 son neurotoxinas y consideradas como las toxinas más potentes biológicamente conocidas.

El botulismo humano casi siempre es producido por las neurotoxinas A, B, E y F. Las tipo C y D están asociadas primariamente con el botulismo de los pájaros y mamíferos. Casi todos los casos de botulismo infantil son causados por los tipos A y B.

La toxina bloquea la transmisión neuromuscular y causa la muerte por parálisis de los músculos respiratorios.

La potencia de la toxina se explica por el hecho de que sus 7 cadenas ligeras son Zn²⁺-endopeptidasas, cuyo sustrato es una o dos de los 3 componentes proteicos del complejo bloqueador por medio del cual las vesículas sinápticas se fusionan con la membrana de las células terminales y liberan la acetilcolina dentro de la hendidura sináptica.

Cuadro 112.25. Empleo de los antibióticos en las infecciones anaerobias.

Antibiótico	Sensibilidad	Dosis/kg/día	Vía
β-lactamasa. Penicilina G	Cocos gram+, <i>Veillonella</i> <i>Clostridium</i> , <i>Bacteroides</i> **spp. <i>Fusobacterium</i>	100 000/200 000 U.	i.v.
Ampicilina.	Igual a la penicilina G	200 mg	i.v.
Cefoxitina	Cocos y bacilos gram + <i>Veillonella</i> , <i>B. fragilis</i> , Otros bacteroides. <i>Fusobacterium</i>	100-200 mg.	i.v. ó i.m.
Mezlocilina	<i>Bacteroides</i> ; <i>Peptococcus</i> ; <i>Peptostreptococcus</i> ; <i>Clostridium</i>	100-300 mg	i.v. ó i.m.
Imipenem + Cilastatin	<i>B. fragilis</i> . Otros anaerobios excepto el <i>C. difficile</i> .	60-100 mg	i.v.
Clindamicina	<i>B. fragilis</i> . Otros bacteroides. <i>Peptostreptococcus</i> , Cocos gramnegativos. <i>Fusobacterium</i> .	20-40 mg.	i.v.
Cloranfenicol	Cocos grampositivos. <i>B. fragilis</i> . Otros bacteroides. <i>Fusobacterium</i>	100 mg	i.v. O
Metronidazol	<i>Veillonella</i> , <i>B. fragilis</i> . Otros bacteroides. <i>Clostridium</i> , <i>Fusobacterium</i> .	15-35 mg 30 mg	O i.v.

** Excluido el *B. fragilis*.

EPIDEMIOLOGÍA

El botulismo infantil ha sido reportado en todo el mundo menos en África. Notablemente, el niño es el único miembro de la familia que se enferma. Su edad de distribución del 95 % de los casos es de 3 semanas a 6 meses con un pico entre los meses 2 y 4. Este patrón es solamente igualado por otra condición, el síndrome de la muerte súbita. Sin embargo, se han reportado casos tan cerca como a los 3 días de nacido y tan lejos como a los 382 días. La lactancia materna parece que protege al niño de las formas severas.

El botulismo transmitido por los alimentos se produce cuando un alimento contaminado con esporas de CB es preservado o almacenado impropriadamente bajo condiciones anaerobias que permiten la germinación, multiplicación y producción de toxinas. Algunos brotes reportados recientemente en Estados Unidos, se han presentado en restaurantes que sirven comidas con papas cocidas, cebollas salteadas o ajos picados. También se ha reportado brotes a partir de alimentos comercialmente envasados en recipientes plásticos que confiaron en la refrigeración como método suficiente para prevenir el crecimiento de las esporas.

La enfermedad se presenta cuando los alimentos no calentados o incompletamente recalentados son ingeridos y la toxina preformada es ingerida. El botulismo como intoxicación alimenticia rara vez se presenta en los niños, pues están menos expuestos a la ingestión de alimentos con riesgo de contener la toxina. El botulismo no se transmite de persona a persona.

PATOGENIA

Existen 4 formas clínicas del botulismo:

- Botulismo infantil.
- Botulismo transmitido por los alimentos
- Botulismo de las heridas.
- Botulismo por inhalación (aerosoles-terrorismo).

Estas formas clínicas producen la enfermedad por medio de una vía común, la toxina que es transportada por vía sanguínea hacia la sinapsis colinérgica donde se une irreversiblemente, bloqueando la liberación de la acetilcolina y causando un trastorno en la transmisión neuromuscular y autonómica.

La parálisis es el resultado de la unión de la toxina de forma irreversible en la presinapsis del nervio terminal en la unión neuromuscular y previene la liberación de la acetilcolina.

El botulismo infantil es una enfermedad infecciosa que resulta de la ingestión de las esporas de algunas de las cepas del *Clostridium* productoras de toxinas, con la consecuente germinación de las esporas, multiplicación y producción de la toxina en el colon.

El botulismo por medio de los alimentos es una intoxicación que resulta cuando la toxina preformada contenida en un alimento no bien preservado o mal cocinado, es ingerida.

El botulismo de las heridas resulta de la germinación de las esporas y colonización del tejido traumatizado por el *C. botulinum*, análogo al tétanos.

El botulismo por inhalación, habitualmente en forma de aerosoles es considerado como un arma que puede ser utilizada en la guerra biológica o por el terrorismo.

Debido a que la toxina no es una citotoxina, no están presentes lesiones en los estudios macropatológicos ni micropatológicos. Sin embargo, cambios secundarios patológicos (neumonía, petequias en los órganos), pueden encontrarse en las autopsias.

El proceso de curación del botulismo consiste en hacer brotar o germinar las neuronas motoras no mielinizadas y creando nuevos terminales. El movimiento aparece cuando este nuevo entrelazamiento localiza las fibras musculares no contraídas, reinervando y produciendo una nueva placa motora final. Cuando la regeneración del nervio terminal ha inducido la formación de una nueva placa motora final, la transmisión neuromuscular se restablece.

Después de la recuperación, los pacientes pueden presentar un aumento de la incidencia de estrabismo, que requiere un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El botulismo es una afección neuroparalítica que puede ser clasificada en las siguientes categorías:

- Botulismo por ingestión de alimentos.
- Botulismo infantil.
- Botulismo de las heridas.
- Botulismo por inhalación.
- Botulismo indeterminado.

El último se presenta en personas mayores de 12 años en los cuales no están implicados ni los alimentos ni las heridas.

La toxina se distribuye por la vía hematógena. Debido a que el flujo sanguíneo relativo y la densidad de enervación son mayores en la musculatura bulbar, las 3 formas del botulismo se manifiestan neurológicamente por una parálisis flácida simétrica descendente de la musculatura craneal. No es posible padecer de botulismo sin tener múltiples parálisis bulbares.

Todavía en los lactantes, síntomas bulbares como el rechazo a la alimentación, la succión y el llanto débiles, el saliveo y aún la apnea obstructiva, no son reconocidos

como tales. El cuadro clínico es precedido por constipación y se manifiesta por letargia, disminución de los reflejos gag y corneal, parálisis oculares sutiles e hipotonía y debilidad generalizada. Presenta un variado rango en la severidad, que varía de una forma rápidamente progresiva (apnea, muerte súbita) hasta una forma ligera (conspiración, alimentación lenta).

Con la excepción del botulismo infantil, los síntomas se inician abruptamente en pocas horas y evolucionan gradualmente en varios días. Se presenta una parálisis flácida simétrica y descendente que típicamente compromete la musculatura bulbar en sus inicios, para posteriormente afectar la musculatura somática. La parálisis simétrica puede progresar rápidamente. En los niños mayores y en los adultos, se presentan: diplopia, visión borrosa, boca seca, disfagia, disfonía y disartria. Debido a que la toxina actúa solo en los nervios motores, las parestesias no son vistas en el botulismo excepto cuando el paciente hiperventila por la ansiedad. El sensorio permanece claro, pero es difícil de evaluar por las alteraciones que presenta el lenguaje.

La tríada clásica del botulismo se conoce por:

- Parálisis flácida simétrica, descendente con marcada parálisis bulbar.
- Temperatura normal.
- Sensorio libre.

El botulismo por los alimentos comienza con sintomatología gastrointestinal: náuseas, vómitos y diarreas en un tercio de los casos.

La constipación se produce cuando se hace evidente la parálisis flácida. La enfermedad comienza 18 a 36h después de la ingestión de los alimentos contaminados, pero puede variar entre 2h y 8 días. En el caso de las heridas es de 4 a 14 días. La fiebre está presente en los casos de botulismo por heridas infectadas, pero no en el botulismo por los alimentos. El paro respiratorio puede presentarse súbitamente por oclusión de las vías aéreas por secreciones no deglutidas o por la parálisis flácida obstructiva de la musculatura. En los casos moderados o en los inicios de la infección, los signos físicos pueden ser tan sutiles que pueden no ser valorados adecuadamente.

Las 4 formas displayan un amplio rango de severidad que van desde casos muy moderados con ptosis mínima, expresión plana de la cara, disfagia menor y disfonía a las formas fulminantes con inicio rápido de parálisis extensiva, distrés respiratorio y franca apnea. La fatigabilidad con la actividad repetitiva es el sello clínico del botulismo.

Complicaciones del botulismo infantil

- Síndrome de distrés respiratorio del adulto.
- Aspiración.
- Fractura del fémur.
- Secreción inadecuada de la hormona antidiurética.
- Enterocolitis con el *C. difficile*.
- Obstrucción o mala posición del tubo endotraqueal.
- Neumonía.
- Atelectasia recurrente.
- Sepsis.
- Neumotórax a tensión.
- Infección urinaria.
- Estenosis subglótica.
- Granuloma traqueal o traqueítis.

DIAGNÓSTICO

En caso de sospecha de botulismo se emplea la inoculación del suero del paciente, el alimento o extractos de las heces fecales en ratones. Aparece la parálisis entre 1 y 5 días. Medios selectivos y enriquecidos se usan en el cultivo del *C. botulinum* en las heces fecales y en los alimentos. En el botulismo infantil y en el de las heridas, el diagnóstico puede realizarse demostrando el *C. botulinum* o su toxina en las heces fecales, en los exudados de las heridas o en las muestras hísticas. La toxina ha sido demostrada en el suero de los lactantes con botulismo. Las muestras se deben obtener antes del 3er. día de la infección. Como la muestra de las heces fecales puede ser difícil de obtener por la constipación, se debe usar un enema de agua no bacteriostática estéril.

El hallazgo electromiográfico más prominente es el incremento de los potenciales evocados del músculo con estimulación nerviosa de alta frecuencia (20 a 50 Hz). Además, un patrón característico de potenciales activos motores de amplitud breve y pequeña puede ser obtenido.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL BOTULISMO INFANTIL

Al ingreso hospitalario

Sepsis.
Neumonía.
Deshidratación.

Síndrome viral.
Hipotonía sin causa conocida.
Constipación.
Niño que no medra.
Pb-Mg-As.
Enf. de Werding-Hoffmann.

Evolutivamente

Síndrome de Guillain - Barre's.
Miastenia gravis.
Alteración del metab, de los aminoácidos.
Hipotonía.
Ingestión de drogas.
Enfermedad del tronco cerebral.
Intoxicación por metales pesados,

Poliomielitis.
Enfermedad de Hirschsprung's
Encefalopatía metabólica.

TRATAMIENTO

El paciente debe ser ingresado en un servicio de terapia intensiva.

El tratamiento del botulismo debe descansar en 3 principios:

- La fatigabilidad con la actividad muscular repetitiva es el sello clínico del botulismo.
- Las complicaciones pueden ser evitadas si nos anticipamos a ellas.
- Es fundamental el mantenimiento de un adecuado y meticuloso soporte respiratorio y nutricional.

Lo primero sería mantener una alimentación adecuada y un buen control de la respiración.

Una posición correcta del paciente es imperativa para proteger las vías aéreas y mejorar los mecanismos ventilatorios.

El paciente debe ser colocado en posición de cara arriba (face up) en una cuna o cama rígida. La cabeza inclinada 30°. Un pequeño rollo de almohada se coloca debajo de las vértebras cervicales para inclinar la cabeza y que las secreciones drenen hacia la pared posterior de la faringe y salgan de las vías aéreas. En esta posición inclinada, las vísceras abdominales empujan el diafragma hacia abajo, por lo que se mejoran los mecanismos respiratorios.

El 50 % de los pacientes requieren intubación endotraqueal, pero es mejor hacerla profilácticamente. Con un buen monitoreo ventilatorio y una posición adecuada, el paciente tolera por meses la intubación sin estenosis subglótica y no se hace necesaria la traqueostomía.

La alimentación debe ser por medio de la intubación nasogástrica o nasojunal hasta que se pueda asegurar una alimentación por el pecho o por biberón sin complicaciones. La leche materna extraída es la mejor alimentación por su contenido en IgAs, lactoferrina y leucocitos. Esta alimentación también ayuda a restituir la peristalsis, importante para la eliminación del clostridium. No se recomienda la alimentación parenteral.

Antitoxinas. Actualmente se conocen dos tipos de antitoxinas, la humana y la equina.

Un estudio a doble ciegas, al azar con control placebo, durante 5 años realizado en California utilizando la globulina inmune humana contra el botulismo (GIB) en los casos de botulismo infantil, mostró una reducción significativa de la estadía (en 6 semanas) hospitalaria, de los días de ventilación mecánica y de la alimentación por sonda en los pacientes que recibieron la GIB. Este tratamiento debe iniciarse lo antes posible y no debe posponerse esperando un diagnóstico causal. El servicio de salud de California proporciona la GIB.

La antitoxina equina debe ser administrada en los adultos después de realizar el test de hipersensibilidad al suero equino, si no está disponible la humana. La antitoxina equina tiene un alto grado de hipersensibilidad.

Antibióticos. En el botulismo del lactante los antibióticos se emplean solamente para tratar las infecciones secundarias, pues la lisis intraluminal del *C. botulinum*, pudiera aumentar la cantidad de toxinas disponibles para su absorción.

La gentamicina está contraindicada, pues potencializa la acción de la toxina.

El botulismo por medio de las heridas requiere un tratamiento intensivo con antibióticos y antitoxina similar al empleado en el tétano.

MEDIDAS DE CONTROL

- No es recomendable la administración de antitoxina equina a los pacientes asintomáticos que han ingerido un alimento contaminado con la toxina.
- Debido a las reacciones de hipersensibilidad peligrosas, la indicación de la antitoxina requiere de una valoración cuidadosa.
- La eliminación de la toxina ingerida puede ser facilitada por el vómito inducido y por el lavado gástrico, purgante y enemas altos. Estas medidas no deben ser usadas en el botulismo del lactante.
- Aunque se desconocen la fuente de las esporas, en muchos casos de botulismo infantil, debe prohibirse el empleo de la miel en los niños menores de 12 meses.
- Las personas en contacto con casos de botulismo infantil o heridas no están en riesgo de adquirir el botulismo. La CDC tiene disponibles, toxoide de los tipos de *C. botulinum* A-B-C-D para inmunizar a los trabajadores de laboratorios que están en riesgo.
- Se requieren presiones de temperatura de 116°C (240°F) para matar las esporas. Hervir 10 min puede destruir las toxinas.

Clostridium difficile

El *Clostridium difficile* (CD), es un bacilo grampositivo, formador de esporas, anaerobio obligado. Es el agente causal de la colitis pseudomembranosa (CPS) y de un amplio porcentaje de episodios diarreicos, asociados con los antimicrobianos. La enfermedad está relacionada con la acción de varias toxinas elaboradas por este organismo vegetativo. Se conocen en la actualidad dos toxinas, la A y la B.

Es esencial para los pediatras que atienden a niños hospitalizados por enfermedades serias, tener presente la forma de presentarse, el diagnóstico y el tratamiento de esta infección ocasionalmente fatal.

EPIDEMIOLOGÍA

El CD puede ser aislado del suelo y frecuentemente está presente en el ambiente. Las esporas del CD se adquieren del medio ambiente o por vía oral-fecal de personas colonizadas. La colonización intestinal de los neonatos sanos y los lactantes puede ser entre 5 y 50 %, pero normalmente es del 5 % en los niños mayores de 2 años y en los adultos. Los hospitales facilitan el establecimiento de grandes reservorios del CD.

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo son todos aquellos que aumentan la exposición al organismo y los que disminuyen el efecto barrera de la flora intestinal normal, permitiéndole al CD a proliferar y elaborar sus toxinas in vivo.

Los factores de riesgo para adquirir el CD, incluyen: Tener un compañero de cuarto infectado, la hospitalización prolongada y la presencia de un infectado sintomático en la misma sala hospitalaria.

Los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad incluyen:

- Tratamiento antimicrobiano (presente en el 90 % de los casos), los antibióticos que con mayor frecuencia (aquellos que mantienen una alta concentración en la luz intestinal y que son activos contra los gérmenes de la flora normal intestinal) se asocian a la infección son: la penicilina, la clindamicina y las cefalosporinas, pero se ha reportado en todos (Cuadro 112.26).
- Tratamientos con múltiples antimicrobianos y prolongados.
- Quimioterapia antimicótica. La infección por el CD ha sido asociada a la administración de amphotericina B, y al fluconazole.
- Quimioterapia antiviral. Esta terapia ha sido asociada con la aparición de enterocolitis por el CD.
- Quimioterapia anticancerosa. Han sido bien documentadas infecciones por el CD en los pacientes que están recibiendo quimioterapia sin el empleo de antimicrobianos.
- Enfermedades asociadas. Se han señalado la colitis ulcerativa, la enteritis regional, la hemodiálisis, diálisis peritoneal y la malnutrición, asociadas con la infección por el CD.
- Posoperatorio. Esta infección ha sido identificada en el posoperatorio sobre todo en las operaciones digestivas.
- Enemas repetidos.
- Mantener los tubos nasogástricos por tiempo prolongado.
- Cirugía gastrointestinal.
- Edad. Todas las edades, pero más frecuente en los mayores de 65 años.

- Enfermedad severa asociada.
- Medicamentos antiulcerosos.
- Larga estadía.
- Pacientes con enfermedades crónicas.
- Los recién nacidos, aunque tienen menores posibilidades de padecer de la infección, pues a ellos le faltan los receptores para la toxina A en sus enterocitos inmaduros.

La toxina de CD puede ser recuperada de las heces fecales de los neonatos y lactantes que no presentan enfermedad gastrointestinal, por lo que crea confusión en la interpretación del test en pacientes menores de 2 años.

Cuadro 112. 26. Riesgos relativos de la terapia antimicrobiana, asociados con la infección por el CD.

Riesgo alto	Bajo	Raro o nunca
Ampicilina	Eritromicina	Aminoglicósidos
Amoxicilina	Cloranfenicol	Vancomicina
Cefalosporinas	Penicilina	Metronidazol
Clindamicina	Imipenem	Quinolonas
	TMP/SMX	Bacitracina
	Tetraciclina	

Historia natural y colonización

El CD se disemina por la vía fecal/oral. Cuando el hospedero lo ingiere y se coloniza con el CD, la infección clínica puede no ocurrir debido a las defensas naturales del organismo; este mecanismo es conocido como resistente a la colonización. Esto significa que los componentes normales cuantitativos y cualitativos del colon normalmente previenen la aparición de la infección clínica, cuando el ecosistema colónico normal, reta al CD como nueva residencia. Solamente cuando la colonización normal del colon se rompe, es que el patógeno tiene la oportunidad de crear la infección clínica. La patogénica específica del CD no está totalmente caracterizada. Si la colonización normal del colon se altera (terapia sistémica con antibióticos) la espora puede sufrir su transformación vegetativa en la porción distal del intestino delgado. El CD se adhiere a las células del intestino grueso (criptas intestinales) y esto le permite su proliferación y elaboración de las toxinas específicas y otros factores de virulencia. Las bacterias que no se adhieren son eliminadas en las heces fecales.

Una vez que el CD se adhiere y prolifera dentro del intestino distal y el colon, las toxinas elaboradas inician la enterocolitis. La toxina A es una enterotoxina y la

toxina B es una citotoxina y parecen tener un efecto sinérgico. La toxina A ataca a los neutrófilos y a los monocitos y la toxina B degrada las células epiteliales del colon produciéndose la colitis, la producción de pseudomembranas y la diarrea acuosa.

Respuesta clínica. Para que el CD se instale y prolifere en la mucosa del colon, la flora normal, como ya se ha señalado, debe estar distorsionada. Estos sucesos no necesariamente ocurren en ese orden, pero una vez que ocurren, el paciente puede ser colonizado o desarrolla la enfermedad. No se sabe el por qué unos pacientes desarrollan la enfermedad y otros no, sí se sabe que la producción de toxinas es esencial. Una vez que se establece la infección, los efectos combinados de las toxinas junto con otros factores de virulencia (hialuronidasa y colagenasa), se inicia el proceso inflamatorio en la mucosa del colon.

La primera respuesta es el eritema de la mucosa similar a la que se produce en otras colitis inespecíficas. En este momento, el paciente presenta los primeros síntomas: presencia de diarrea y de dolores abdominales en forma de calambres. La progresión de la lesión resulta en la formación de áreas de remiendo engrosadas formadas por células de la mucosa muertas y la aparición de las pseudomembranas, que no son más que áreas de exudado fibrinopurulento y se desarrollan los síntomas severos. Sin tratamiento, las pseudomembranas cubren virtualmente toda la longitud del colon, con áreas extensas de formación de pseudomembranas. La infección transmural de las paredes del colon altera la peristalsis y el desarrollo potencial del megacolon tóxico. Se puede presentar también necrosis transmural con perforación o no.

Colonización/inmunidad. Solo las cepas toxigénicas producen la enfermedad, pero no garantizan su progresión sistemática. Otros factores del huésped pueden influir en la presentación clínica como: la colonización preexistente y la inmunidad humoral.

Algunos señalan que la colonización puede proteger de la infección sintomática debido al desarrollo de inmunidad. Se ha demostrado que los portadores asintomáticos tienen una mayor respuesta (significativa) de los anticuerpos a la toxina A que aquellos con enfermedad nosocomial desarrollada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación se desconoce.

Es característico que la enfermedad comience en pacientes hospitalizados que reciben tratamiento con antibióticos, pero también puede presentarse semanas después de la hospitalización o después de suspender el tratamiento. Raramente el inicio no está relacionado con la administración de antibióticos ni con la hospitalización.

La presentación clínica es un continuo que incluye: asintomático, portador-diarrea-colitis-pseudomembrana y colitis fulminante.

Se identifican dos enfermedades: moderada y severa.

Forma moderada. Es la más frecuente y se caracteriza por diarreas sin sangre, algunas veces asociadas con calambres abdominales bajos. No presentan síntomas sistémicos y al examen físico solo dolor abdominal moderado.

Forma severa. Diarreas acuosas severas, distensión y dolor abdominal con fiebre, náuseas y deshidratación. Presencia de sangre oculta, pero la hematochezia es rara.

En la rectosigmoidoscopia se aprecia presencia de membranas (placas amarillas adherentes), pseudomembranas en el colon distal, aunque en ocasiones solo en el proximal, dificultando el diagnóstico. Tiene un alto riesgo de desarrollar íleo paralítico, megacolon tóxico, que pueden llevar a una paradójica disminución de la diarrea. También se puede presentar una colitis fulminante con abdomen agudo asociado a manifestaciones sistémicas como fiebre y taquicardia, necesitando la consulta con los cirujanos. Los pacientes con megacolon tóxico, el 60 % necesitan cirugía, teniendo una mortalidad del 30 al 50 %.

En los pacientes con neutropenia severa, leucemia, niños con enfermedad de Hirschsprung's y en niños con enfermedad inflamatoria del intestino, pueden presentarse formas severas o fatales.

Neonatos y menores de 1 año. La enfermedad puede presentarse, en ocasiones, solo con diarrea moderada o en forma asintomática, pues su epitelio intestinal no expresa el receptor para la toxina.

Fallas en los procedimientos para el control de la infección

El no lavarse las manos rutinariamente entre paciente y paciente, es el responsable de que las infecciones por el CD, el *S. aureus* resistente al meticilin y el *Enterococcus* continúen siendo un problema serio de las unidades de cuidados intensivos y en los servicios clínicos. La transmisión de esporas por los equipos contaminados, la transmisión casual por el contacto de las manos con los equipos contaminados, es comprensible debido a la persistencia de las esporas. Hay pocas evidencias de que las esporas del CD sean transmitidas por medio del aire en número suficiente para causar enfermedad clínica. A las manos, superficies y equipamientos contaminados se le atribuyen la colonización de muchos pacientes.

FORMAS CLÍNICAS

La enfermedad puede presentarse en 5 diferentes patrones clínicos:

- Portador asintomático.
- Colitis sin pseudomembrana.
- Colitis con pseudomembrana.
- Megacolon tóxico.
- Colitis fulminante.

DIAGNÓSTICO

Los hallazgos endoscópicos de la presencia de las pseudomembranas y de una mucosa rectal friable e hiperémica sugiere el diagnóstico. Para el diagnóstico positivo, las deposiciones diarreicas deben ser investigadas para la presencia de la toxina del CD. El test recomendado es el inmunoensayo enzimático (EIA) o el test de la citotoxina celular, que es considerado como el "gold standard" para su identificación. El test EIA es sensible y fácil de realizar. No se recomienda el test de la aglutinación del látex (Cuadro 112.27).

Recaída o reinfección. Las recurrencias del CD constituyen un reto, pues no hay un acuerdo universal que permita distinguir clínicamente si un segundo episodio es una recaída o una reinfección.

Una definición de recaída sería una recurrencia de los síntomas en un período menor de 2 meses y una reinfección sería una recurrencia después de 2 meses. Sin embargo, pacientes en los que se pensó en una recaída dentro de los primeros meses, los estudios microbiológicos demostraron que era una reinfección con una cepa diferente de CD.

TRATAMIENTO

Lo más importante es suspender el tratamiento antimicrobiano (antibióticos) lo más rápidamente posible

en los pacientes que desarrollan una diarrea de significación clínica o una colitis. Está demostrado que el 25 % de los pacientes regresan sin tratamiento.

Opciones terapéuticas. El tratamiento por vía oral es superior al parenteral, que solo debe usarse cuando la vía oral esté contraindicada (íleo paralítico, megacolon tóxico). Debido a que la vancomicina por vía oral es pobremente absorbida, se pueden conseguir concentraciones altas en las heces fecales sin que se presenten síntomas adversos.

Enfermedad ligera: No síntomas sistémicos solo diarrea moderada.

- Metronidazole oral: 30 mg/kg./24h en 4 dosis/10 días. Dosis máxima 2g.

Enfermedad moderada: Fiebre, diarrea profusa, dolor abdominal.

- Metronidazole o vancomicina oral a la dosis de 40 mg/kg./24h en 4 dosis/10 días. Dosis máxima 500 mg.

Enfermedad severa: Íleo paralítico, megacolon tóxico, deshidratación, sepsis.

- Metronidazole y/o vancomicina intravenosa a la dosis de 10 a 15 mg/kg cada 6-8-12 horas de acuerdo con su edad.
- Las cepas del CD son susceptibles al metronidazol y a la vancomicina y ambas son igualmente efectivas. La bacitracina por la vía oral es otra opción. La duración del tratamiento debe ser de 7 a 10 días.

Cerca del 10 al 20 % de los pacientes presentan una recaída después de suspender el metronidazol, pero la infección usualmente responde a un segundo curso de tratamiento.

Cuadro 112.27. Ventajas y desventajas de los métodos diagnósticos.

Test	Tiempo	Sensibilidad	Ventajas	Desventajas
Endoscopia	2h	51 %	Diagnóstico de colitis pseudomembranosa	Poca sensibilidad
Cultivo	72h	80 -100 %	Útil para tipología molecular	No distingue las cepas toxigénicas
Test citotóxico tisular	48h	90 -100 %	Detecta toxinas A y B	Falsos +
Antígeno común	15 - 45 min	58 - 82 %	Detecta toxinas A y B	Reacción cruzada
ELISA-Toxina-A	2h	80 - 95 %	Fácil uso	No detecta las cepas A-B+
ELISA-Toxina-B	2h		Detecta cepas A-B+	Aumenta la sensibilidad bajos niveles de toxina
Inmunocromatografía	> 1h	60 - 85 %	Rápido fácil uso	No detecta cepas A-B+

No deben ser usadas drogas que disminuyan la motilidad intestinal.

MEDIDAS DE CONTROL

Técnicas meticulosas en el lavado de las manos, el manejo adecuado de los materiales desechables (incluyendo los pañales), fomites, así como el uso más limitado de los antibióticos, son los mejores métodos disponibles para el control del CD.

La limpieza de los cuartos y baños de los pacientes con infecciones por el CD es fundamental. La resistencia a los germicidas como causa de la supervivencia del CD en el ambiente no ha sido demostrada.

Los niños con infecciones por el CD deben estar en áreas separadas y protegidas.

Tétanos

El tétanos es una enfermedad que se caracteriza por una parálisis espástica aguda causada por una neurotoxina (tétano- espasmina) sintetizada por el *Clostridium tetani* (CT). Forma parte del grupo de enfermedades previsibles por vacunas y su erradicación depende de la aplicación y mantenimiento de un Programa de Vacunación Nacional.

CAUSA

El CT es un bacilo delgado, formador de esporas, anaerobio, usualmente grampositivo, perezosamente móvil en algunas cepas y que cuando maduran desarrollan una espora terminal que le da un perfil de raqueta de tenis.

La forma vegetativa produce una potente exotoxina, codificada por plásmidos (que están presentes en todas las cepas toxigénicas), que se une a los gangliósidos de la unión mioneural de los músculos esqueléticos y a la membrana neuronal de la médula espinal, bloqueando los pulsos inhibidores de la neurona motora. La acción de la neurotoxina en el cerebro y en el sistema nervioso simpático está menos documentada. El CT es un contaminante de las heridas, pero no causa destrucción hística ni respuesta inflamatoria.

Se reportan 11 cepas del bacilo, que se identifican por sus antígenos flagelarios y difieren en su capacidad de producir la toxina, pero todas son idénticas desde un punto de vista farmacológico e inmunológico.

La forma vegetativa de la bacteria sintetiza la toxina, que tiene una simple cadena polipeptídica que es liberada extracelularmente por medio de una proteasa bacteriana, fragmentándola en una cadena pesada (fragmento B) y una ligera (fragmento A), que están conec-

tadas por uniones sulfúricas. Esta toxina es lábil al calor, pues se destruye a los 56°C en 5 min y también es lábil al CO₂.

EPIDEMIOLOGÍA

Un millón de casos de tétanos ocurren anualmente en todo el mundo, con una incidencia anual de 18/100 000. Sin embargo, como todo estimado, estará sujeto a algún grado de subregistro. Se trata de una infección altamente fatal y su mortalidad varía entre 40 y 78 %. Cerca de 70 casos son reportados cada año por el CDC a pesar de la vacunación, y los de mayor riesgo se presentan en los mayores de 60 años al atenuarse la inmunidad producida por la vacuna. En Cuba, el tétano neonatal ha sido erradicado y el tétano en las personas de mayor edad está casi al erradicarse, como resultado de la aplicación y control del Programa Nacional de Vacunación.

El bacilo es un contaminante habitual normal del suelo, polvo, piel y de los intestinos de los animales y los humanos, es ubicuo en el ambiente, especialmente en aquellos donde la contaminación con excretas es frecuente. Los portadores humanos varían entre 10 y 25 % y la presencia del bacilo, que es miembro transitorio de la flora intestinal, depende de su ingestión. Las heridas, identificadas o no, son sitios donde el bacilo se multiplica y elabora la toxina. La mayoría de los casos no neonatales, se asocian con traumatismos, generalmente heridas penetrantes causadas por objetos sucios contaminados como: uñas, astillas, pedazos de cristal o una inyección no estéril, aunque en algunos casos no tienen antecedentes traumáticos. El tétano neonatal es muy común en los países subdesarrollados, donde las mujeres no están inmunizadas apropiadamente y las prácticas de cura del cordón no suelen ser estériles y el porcentaje de partos hospitalarios es muy bajo.

El tétano no es transmisible de persona a persona. La práctica de la vacunación universal en Cuba ha modificado la epidemiología de la enfermedad.

El período de incubación presenta un rango de 2 días a meses, pero como promedio es de 14 días. En los neonatos este período está entre 5 a 14 días. Períodos de incubación cortos han sido asociados con: heridas marcadamente contaminadas, enfermedades más severas y con mayor mortalidad.

FISIOPATOLOGÍA

Las esporas del CT germinan y proliferan en la herida, si el potencial óxido-reducción (redox) de los tejidos es lo suficientemente bajo para ello. Durante su crecimiento, el CT libera dos toxinas al espacio extracelular; la tetanoespasmina y la tetanolisina. El papel

de la tetanolisina no está bien aclarado, puede dañar el tejido vecino de la herida, reduciendo el redox y promoviendo el crecimiento del organismo anaerobio. También puede disrupir la membrana celular.

El ADN codificador de la tetanoespasmina (TS) está localizado en un plásmido simple de gran tamaño. Las células que no contengan este plásmido son inocuas, pues no producen la TS. La molécula natural tiene poca actividad tóxica, pero se hace potente cuando es cortada al nivel del aminoácido serina (458) por una proteasa bacteriana.

Esto produce una cadena pesada y una cadena ligera unidas por un puente bisulfuro. Estas cadenas o sus fragmentos median las diferentes fases que utiliza la TS para entrar en las células.

La gran potencia de la toxina tetánica es de naturaleza enzimática. Las cadenas ligeras de la toxina son endoproteasas que contienen Zn^{2+} (igual que la toxina del botulismo) cuyo sustrato es la synaptobrevina, una proteína constituyente del "complejo dique" que le permite a la vesícula sináptica fusionarse con la membrana celular terminal. Las cadenas pesadas de la toxina contienen un dominio de unión.

Todas las manifestaciones clínicas del tétano son el resultado de la acción de la TS al bloquear la liberación de los neurotransmisores inhibidores (glicina, ácido gamma amino butírico) por la terminal presináptica. Este proceso tiene tres pasos: unión de la toxina a la membrana presináptica, traslación de la TS al sitio de acción e inducción de las parálisis. El receptor al que se une la toxina es un gangliósido GT y/o GD1b, pero su exacta identidad se discute. La unión parece depender del número y posición de los residuos del ácido siálico en el gangliósido. Los fragmentos B se unirá a los gangliósidos y los fragmentos A tienen actividad enzimática asegurando la entrada de los fragmentos B. La recuperación depende de la germinación de un nuevo axon terminal. La toxina parece actuar por la apertura de un componente proteico de las vesículas sinápticas (la sinaptobrevina II), que previene la liberación de los neurotransmisores. Desde el punto de vista médico, la propiedad más importante de la TS intraneuronal, es la de transitar retrógradamente (utilizando el sistema de transmisión retrógrado) que le permite el acceso a otra variedad de neuronas. Este proceso no solamente se extiende de la periferia hacia la médula espinal, sino también a través de varias neuronas conectadas sinápticamente con el cerebro. Las manifestaciones clínicas del tétanos dependerán de la clase y la localización de la neurona afectada.

La acción de la TS se estudia mejor considerando aisladamente los tres componentes del sistema nervioso

que ella afecta: el control motor central, la función autonómica y la unión neuromuscular.

Control motor central. Para expresar su potencial, la TS necesita llegar a las neuronas dianas. La TS penetra en el SN primero a través de la unión neuromuscular de las neuronas motoras α . Una vez en la neurona, la TS se moviliza utilizando el sistema de transmisión retrógrada hacia el cuerpo de la neurona. Esta vía también es utilizada por el virus de la rabia y el del herpes simple. La TS también se disemina por vía hematogena del sitio de inoculación, pero necesita para penetrar en el SN utilizar una vía retrógrada. La toxina en tránsito dentro de la neurona es inaccesible a la antitoxina y explica el por qué de la progresión de la enfermedad por varios días después de la administración de la antitoxina.

Una vez que la TS llega a la médula espinal o al tronco cerebral, se libera en el espacio extracelular, migrando sinápticamente hacia las células inhibitorias. Estas células emplean la glicina o el ácido gamma-aminobutírico (GABA) como transmisor. Las células glicinérgicas son las células locales inhibitorias más importantes de la médula espinal, mientras que la gabanérgicas, son las responsables de mediar la inhibición descendiente presináptica del tronco cerebral. Además de la pérdida de los sistemas inhibitorios, la transmisión de la excitación también se desorganiza, aunque tarde en el curso de la enfermedad. Esto ayuda a explicar la debilidad asociada con el tétanos local.

Efectos sobre el sistema nervioso autonómico. (SNA). Se ha descrito un síndrome característico de la participación del SNA en el tétanos. Este se expresa por: hipertensión arterial lábil, taquicardia, arritmias, vasoconstricción periférica, diaforesis, fiebre, aumento en la excreción de catecoles en la orina y en algunos casos hipotensión. Los aumentos de los catecoles en la orina recuerdan a los vistos en los feocromocitomas, además una cardiopatía similar se produce en ambas condiciones. Estos hallazgos hacen pensar que las manifestaciones clínicas autonómicas del tétanos sean en parte producidas por un estado de hipercatecolaminas.

La TS puede desinhibir los reflejos simpáticos al nivel de la médula espinal. Esto indica que los hallazgos hiperadrenérgicos no son dependientes del hipotálamo o de una disfunción del tronco cerebral, sino una pérdida de la regulación adrenal en el ámbito espinal.

Observaciones clínicas sugieren que el tétano puede producir, algunas veces, rompimiento de la función parasimpática. Se ha reportado bradicardia, como también hipotensión, sin evidencias previas de aumento del tono simpático. El vaciamiento gástrico también puede ser afectado.

Efectos en la unión neuromuscular. Debido a que el efecto central de la TS es muy dramático, las

alteraciones del sistema nervioso periférico han recibido poca atención. Se han reportado cambios de denervación en los músculos cercanos al sitio de la lesión, que reflejan fallas en la función neuromuscular.

Recientemente se ha confirmado la presencia de un defecto presináptico de la liberación de la acetilcolina, cualitativamente similar a la que aparece en el botulismo. La unión parece estar permanentemente inhabilitada por la TS, el retorno de la función motora requiere del retoño de los terminales de la neurona motora para producir nuevas sinapsis afectadas por la TS.

INMUNIDAD

Al contrario de otras enfermedades infecciosas (difteria) la recuperación de la infección natural no confiere inmunidad, pues aún con dosis letales de la toxina son insuficientes para provocar una respuesta inmune.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tradicionalmente se han clasificado 4 formas clínicas:

- Generalizado.
- Local.
- Cefálico.
- Neonatal.

Tétanos generalizado. Es la forma más común de presentación, complicando frecuentemente el tétanos local no reconocido. Estos síntomas locales solo pueden ser reconocidos retrospectivamente.

El trismo es el signo de presentación más frecuente (50 % de los casos) es causado por la rigidez de los maseteros que bloquean la articulación. La rigidez de la espalda y los hombros aparecen posteriormente. La llamada risa sardónica del tétanos, se debe al espasmo mantenido de los músculos faciales y bucales. El espasmo muscular generalizado severo, agravado por los estímulos externos, es la más dramática manifestación clínica de la enfermedad y recuerda la postura de la decorticación.

Se describe como una súbita descarga de contracciones tónicas de grupos musculares, causando una postura conocida como opistótonos con flexión y adducción de los miembros superiores, con los puños cerrados sobre el tórax y la extensión de los miembros inferiores. Es importante destacar que el paciente no pierde la conciencia y los espasmos son extremadamente dolorosos, lo que nos permite diferenciarlos de: disfunción diencefálica, epilepsia generalizada y disfunción cerebral media.

El espasmo de los músculos respiratorios y los de la laringe pueden conducir a una obstrucción de las vías respiratorias y a la asfixia; este compromiso respiratorio es el problema más serio del tétanos generalizado. Las

espasmos tetánicos pueden desencadenarse por medio de estímulos sonoros, visuales o táctiles.

Como resultado de la afectación del SNA se presentan: arritmias, taquicardia, diaforesis, hipertensión lábil y vasoconstricción cutánea. La severidad de la enfermedad continúa aumentando durante los 14 días que siguen al diagnóstico, reflejando el tiempo requerido para el transporte de la toxina intraneuronal hacia el SNC. La recuperación entonces comienza y dura más o menos 4 semanas. Este período es el requerido para la síntesis y transporte de nuevos mecanismos presinápticos que reemplacen los que han sido permanentemente inactivos.

Tétanos localizado. La rigidez fija de los músculos en el sitio de la herida o de los que están cerca, es la característica del tétanos local y pueden preceder al tétanos generalizado. La rigidez puede ser moderada, puede persistir por meses sin progresión y usualmente cura espontáneamente. Inmunidad parcial de la TS puede jugar un papel en el desarrollo del tétanos local, disminuyendo la diseminación hematógena de la toxina. Sin embargo, más comúnmente, el tétanos local es el precursor del tétanos generalizado, a no ser que sea rápidamente tratado con la antitoxina.

Tétanos cefálico. Es la forma de tétanos local que afecta la cara y más comúnmente los músculos inervados por los nervios craneales inferiores. La parálisis facial periférica puede ser la manifestación inicial. También se ha reportado la presencia de disfagia.

Aparece después de las heridas en la cara, cabeza, fosas nasales y asociado a la otitis media. Se caracteriza por retracción de los párpados, desviación de la mirada, trismo, risa sardónica y parálisis espástica de la lengua y músculos faríngeos.

Tétanos neonatal. Es la forma infantil del tétanos generalizado. Se presenta entre los 3 y 12 días después de nacer (promedio 7 días), con dificultad para su alimentación (chupar y tragar) acompañada de hambre y llanto. Los espasmos tetánicos con rigidez ocurren después, produciendo opistótonos. Un estado hipersimpático comúnmente se presenta y suele ser causa de mal pronóstico.

Un retardo en el desarrollo es comúnmente descrito en los supervivientes. El cordón umbilical puede presentar restos de suciedad, sangre o suero coagulado, pero también puede parecer aparentemente normal. Prácticas rituales pueden contribuir a su desarrollo.

Evaluación de la severidad del tétanos

Adjudicar un punto por cada ítem.

- Período de incubación de menos de 7 días.
- Período de inicio de menos de 48h.*
- Puerta de entrada de alto riesgo.**

- Tétanos generalizado.
- Temperatura central mayor de 40°C.
- Taquicardia (adultos + 120 y + 150 en los neonatos).

Severidad y pronóstico

Evaluación	Severidad	Mortalidad
0-1	ligera	menos del 10 %
2-3	moderada	10 - 20 %
4-	severa	20 - 40 %
5-6	muy severa	+ del 50 %

Excepciones: El tétanos cefálico siempre es severo o muy severo.
El tétanos neonatal siempre es muy severo.

* Período de inicio: indica el tiempo entre el primer síntoma y el primer espasmo muscular.

** Puertas de entrada con alto riesgo: quemaduras, cordón umbilical, procedimientos quirúrgicos, fracturas abiertas, abortos sépticos e inyecciones i.m.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza utilizando el método clínico por exclusión de otras posibilidades, como son: tetania por hipocalcémica, reacción a las fenotiazinas, intoxicación por estricnina y la histeria. Es imposible confundir el tétanos completamente desarrollado, con ninguna otra enfermedad.

TRATAMIENTO

Se deben seguir los pasos siguientes:

Cuidado de la puerta de entrada. Puede estar visible en el momento de la presentación. Si hay indicación quirúrgica, el debridamiento de la herida debe ser realizado después del control del espasmo tetánico por las benzodiazepinas y el uso de la anestesia local. Si no hay puerta de entrada aparente, el paciente debe ser cuidadosamente examinado de una infección del oído, sitios de posibles inyecciones, enfermedad uterina o cuerpos extraños.

Inmunoterapia. La neutralización de la TS que no ha penetrado en el sistema nervioso, acorta el curso de la enfermedad y reduce la severidad. La globulina antitetánica inmune humana (GIH), debe ser administrada rápidamente después de que sean controlados los espasmos. La dosis recomendada es de 500 UI por vía i.m., en los niños pequeños y en el tétanos neonatal. Algunos países tienen la variedad i.v. que es preferible. En caso de que no se disponga de esta inmunoglobulina, se usará el suero antitetánico equino. La vía intratecal (una dosis simple de 150 UI) se usará en caso de ser disponible. También se requiere la inmunización activa para evitar la recurrencia, pues la infección tetánica no produce inmunidad, ya que la toxina producida es insuficiente para desarrollar una respuesta inmune.

Control de las vías aéreas y la ventilación. Debido a que las vías aéreas superiores se ocluyen en el curso de los espasmos, estos debe ser controlados rápidamente. El tubo endotraqueal se introduce usando la sedación y bloqueo neuromuscular. Como el tubo endotraqueal es de por sí un estímulo para los espasmos, algunos prefieren la traqueostomía inmediata.

Antibióticos. El antibiótico de elección es el metronidazol a la dosis de 30 mg/kg/24h dividida en 4 dosis por vía oral o intravenosa. Las penicilinas deben ser evitadas, pues actúan como antagonistas del GABA de acción central, siendo sinérgicas con la TS, empeorando los síntomas hipertónicos del tétanos. También es probable que disminuyan la efectividad de las benzodiazepinas, otras alternativas serían la tetraciclina oral y la vancomicina intravenosa, que son efectivas contra el CT.

Agentes antiespasmódicos. Las benzodiazepinas son los agentes más efectivos en el control de los espasmos y la rigidez. Estas drogas son GABA agonista, y funcionan como antagonistas indirectos de los efectos de la TS en el sistema inhibitorio. El diazepam ha sido ampliamente usado, pero es preferible el lorazepam, pues su acción es más prolongada. Una infusión continua de midazolán puede también ser utilizada.

Se requieren altas dosis diarias superiores a los 500 mg de diazepam o 200 mg de lorazepam. Como estos productos tienen como disolvente el propilenglicol, su administración intravenosa puede producir una acidosis metabólica, por lo que se hace necesario cambiar lo más rápidamente posible a la vía oral para evitar esta complicación terapéutica.

Como el midazolán es soluble en agua y no necesita del propilenglicol, actualmente es la droga de elección. Debe ser administrado en infusión continua a un rate de 5 a 15 mg/h o algo más, pues tiene una corta vida media. La supresión brusca de esta droga puede producir el "síndrome de la retirada", por lo que el medicamento debe ser retirado lentamente, en un tiempo promedio de 2 semanas.

La administración intratecal continua del baclofen (un antagonista del GABA) puede reducir la necesidad de sedación y soporte ventilatorio, acortando el tiempo de hospitalización. El baclofen oral no debe emplearse por sus efectos alucinantes, que se presentan cuando la dosis del medicamento se aumenta rápidamente. El abordaje intratecal es una promesa en aquellas regiones donde el tétanos es muy común, pues reduce la necesidad de la ventilación. En los países con recursos para el cuidado ventilatorio del tétanos este medicamento no debe ser empleado.

Bloqueo de la unión neuromuscular. Cuando los medicamentos agonistas del GABA no pueden controlar

los efectos de la TS sobre el control motor cerebral, debe utilizarse el bloqueo neuromuscular. El uso del vacuronium (de 6 a 8 mg/h) es el agente preferido, pues produce mínima inestabilidad autonómica. Durante el período de administración del bloqueo, el paciente debe estar adecuadamente sedado, para impedir la memoria de este episodio tan desagradable. Las benzodiazepinas son buenos agentes anestésicos, por lo que tiene una ventaja adicional de su uso en los tetánicos.

Tratamiento de la disfunción del sistema autonómico. El tratamiento de elección es el bloqueo α adrenérgico y β adrenérgico. La droga de elección es el labetalol en los casos con signos de hiperfunción simpática. No deben usarse los β bloqueadores aisladamente. La clonidina puede ser una alternativa del labetalol. La morfina también puede emplearse, aunque su mecanismo es incierto. La anestesia epidural es también efectiva, pues disminuye la estimulación adrenal.

La función excesiva parasimpática es rara. Si ocurre bradicardia o asistolia puede utilizarse un marcapaso.

Nutrición. Los requerimientos nutricionales en los pacientes con tétanos son extraordinariamente elevados, debido a la actividad muscular y a la producción excesiva en el sistema autonómico. Los requerimientos de proteínas y carbohidratos, pueden sobrepasar el máximo tolerado por el aparato digestivo y puede ser necesario el empleo de la alimentación parenteral, pero esto debe evitarse siempre que sea posible.

COMPLICACIONES

Las consecuencias neurológicas de la hipoxia del SNC pueden producir lesiones destructivas de las neuronas en el tronco cerebral, sobre todo a costa del tratamiento inadecuado del compromiso respiratorio.

Las consecuencias cardiovasculares de la hiperactividad simpática incluyendo la cardiomiopatía están presentes en algunos pacientes.

Otras complicaciones serían: parálisis frénica y la laríngea, el pie caído por la compresión del nervio peroneo sobre la cabeza del peroné durante los espasmos.

Rhabdomyolisis que puede complicarse con insuficiencia renal aguda es común en el tétanos generalizado.

El aumento de más de 5 000 UI de la creatinoquinasa sérica, o la presencia de mioglobulinuria ayuda al diagnóstico.

Miositis osificante circunscrita y las fracturas vertebrales por compresión de vértebras osteoporóticas son otras complicaciones.

El 40 % de los casos recuperados presentan serios efectos psicológicos y el 25 % cree que su salud ha empeorado en alguna manera después de la recuperación.

Cuidado de las personas expuestas

Menos del 1 % de los casos reportados recientemente en Estados Unidos, han ocurrido en personas con una inmunización actualizada. Después de la inmunización primaria con el toxoide tetánico, la antitoxina persiste como protección en muchas personas por un período de por lo menos 10 años y por largo período después de la reactivación.

El empleo del toxoide tetánico (TT) y la globulina inmune tetánica (GIT), en el tratamiento de las heridas depende de la naturaleza de la herida y de los antecedentes del estado de la inmunización por el TT (Cuadro 112.28).

Toda herida abierta es un foco potencial de tétanos que aumenta notablemente su potenciabilidad si está contaminada con: heces fecales, saliva, tierra o basura. Las heridas con tejido no vitalizado incluyendo heridas necróticas, gangrenosas, aplastadas, heladas y las quemaduras, son particularmente propensas a contaminarse con el CT.

Si la inmunización es incompleta en el momento de producirse la herida, debe administrarse una dosis de TT y la inmunización debe continuarse de acuerdo con el programa de vacunación primaria. La GIT debe administrarse en casos de heridas propensas a la infección en los pacientes VIH positivos independiente de la historia de su vacunación,

Es una rutina utilizar en los niños mayores de 7 años que requieren el TT para la profilaxis de la herida, el uso del toxoide diftérico tetánico tipo adulto dT en lugar del TT solo, pues de esta forma la inmunidad de la difteria es también mantenida. Cuando esté indicada una reactivación para la profilaxis de las heridas en los niños menores de 7 años debe usarse la vacuna triple, a menos que la vacuna antipertusis esté contraindicada, en dicho caso se emplea el dT.

Cuadro 112.28. Guía para la profilaxis del tétanos en el cuidado de rutina de las heridas.

Historia inmunitaria	Heridas menores limpias		Otros tipos de heridas	
	TT	GIT	TT	GIT
Dosis de TT	TT	GIT	TT	GIT
Desconocida, <3dosis	Sí	No	Sí	Sí.
>3 o más dosis	No	No	No	No

* La respuesta es Sí cuando han pasado más de 10 años de la última dosis.
 ** La respuesta es Sí cuando han pasado más de 5 años de la última dosis.

La antitoxina tetánica equina, se recomienda si no está disponible la GIT. La dosis es de 3 000 a 5 000 U i.m. después de tener los resultados de la sensibilidad por medio de la prueba cutánea.

En caso de necesidad, cuando se emplee al mismo tiempo TT y GIT o antitoxina tetánica equina, deben usarse distintas jeringuillas y en sitios distintos.

Independiente del estado inmunitario del paciente, las heridas sucias deben ser limpiadas adecuadamente y el tejido necrótico y sucio debe ser debridado. Deben recibir el tratamiento quirúrgico rápido para remover todo el tejido no vitalizado y el material extraño presente, como parte esencial en la profilaxis del tétanos. La debridación extensa no es necesaria ni apropiada en las heridas punzantes.

Bibliografía

BACTERIAS

Grampositivas

Difteria

Larry K. Pickering, George Peter and Carrol J. Baker. Editors. Red Book 2,000. American Academy of Pediatric. 2,000.

-M. Cruz. Editor. Tratado de Pediatría. Barcelona. ESPAXS. 1994.

Julia A McMillan, Catherine D. DeAngelis, Ralph C. Feigin, Joseph B. Warshaw. Oski's Pediatrics. Principles and Practice. 3th.edición. Lippincott Willians & Willians. Philadelphia.

Estreptococo

Larry K. Pickering, George Meter and Carol J. Baker. Red Book .26th Edition. American Academy of Pediatrics. 2003.

Preeti Jaggi MD and Stanfrpd T. Shulman. MD. Group A Streptococcal infectious. Pediatrics in Reviews. 2006;27:99-105.

Thomas M. File, James S. Tan and Joseph R. Dipersio. Diagnosing and Treating the "flesh-eating" bacterial syndrome. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 1998;65: 241 249.

Larry K. Pickering, MD. Georges Peter MD. Carol J. Baker et al. Red Book 2003. Report of the Committee on Infectious Diseases.. American Academy of Pediatrics. IL

Fiebre reumática

Janes D. Cherry. Contemporaty Infectious Exantems. Clinical Infectious Diseses.1993;16: 199-207.

Larry K. Pickering, George Meter and Carol J. Baker. Redbook. 26th Edition.American Academy of Pediatrics. 2003.

Infeción por estreptococos del grupo B

Schuchat A, Wenger JD. Epidemiology of group B streptococcal disease. Risk factors, prevention strategies, and vaccine development. Epidemiol Rev 1994;16:374-402.

Hickman ME, Rench MA, Ferrieri C, Baker CJ. Changing epidemiology of group B streptococcal colonization. Pediatrics 1999;104(2 Pt. 1):203-209.

Schuchat A. Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States: shifting paradym. Clin Microbiol Rev 1998;11:497-513.

Paoletti LJ, Bradford J, Paoletti LC. A serotype VIII strain among colonizing group B streptococcal isolates in Boston, Massachusetts. J Clin Microbiol 1999;37:3759-3760.

Andrews JI, Diekema DJ, Hunter SK, Rhomberg PR, Pfaller MA, Jones RN, et al. Group B streptococci causing neonatal bloodstream infection: Antimicrobial susceptibility and serotyping results from SENTRY centers in the Western Hemisphere. Am J Obstet Gynecol 2000;183: 859-62.

Holt DE, Halket S, de Louvois J, Harvey D. Neonatal meningitis in England and Wales: 10 years on. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001;84:F85-F89.

Greenberg D, Shinwell ES, Yagupsky P, Greenberg S, Leibovitz E, Mazor M, et al. A propective study of neonatal sepsis and meningitis in Southern Israel. Pediatr Infect Dis J 1997;16:768-773.

Walsh AL, Phiri AJ, Graham SM, Molyneux EM, Molyneux ME. Bacteremia in febrile Malawian children: clinical and microbiologic features. Pediatr Infect Dis J 2000;19:312-318.

Chang-Chien HY, Chiu NC, Li WC, Huang FY. Characteristics of neonatal bacterial meningitis in a teaching hospital in Taiwan from 1984-1997. J Microbiol Immunol Infect 2000;33:100-104.

Baltimore RS, Huie SM, Meek JL, Schuchat A, O'Brien KL. Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention. Pediatrics 2001;108:1094-1098.

Bearsall K, Thompson MH, Mulla RJ. Neonatal group B streptococcal infection in South Bedfordshire, 1993-1998. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000;82:F205-F207.

Bagnani A, Battisti E, Battisti A, Benedetti M, Bolesani C, Brunelli I, et al. Prevalence of group B beta-hemolytic Streptococcus colonization in a sample of 23,312 pregnant women and newborn infants. Pediatr Med Chir 1995;17:295-297.

Zangwill KM, Schuchat A, Wenger JD, Deaver KA, Pierce R, Anderson G, et al. Group B streptococcal disease in the United States, 1990: Report from a multistate active surveillance system. MMWR 1992;41(SS-6):25-32.

Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB. et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. N Engl J Med 2000;342:16-20.

- Garcia-Peña BM, Harper MB, Fleisher GR. Occult bacteremia with group B streptococci in an outpatient setting. *Pediatrics* 1998;102:(1 Pt. 1):67-72.
- Lewis KLL, Baker CJ. Group B streptococcal disease. In *Oski: Principles and Practice of Pediatrics*. JB Lippincott: Philadelphia 1990:187-192.
- Schuchat A, Oxtoby M, Cochi S, Sikes RK, Hightower A, Plikaytis B, et al. Population-based risk factors for neonatal group B streptococcal disease: results of a cohort study in Metropolitan Atlanta. *J Infect Dis* 1990;162:672-677.
- Bart KJ, Walsh JA, Hutchins S. Group B streptococcal disease: its importance in the developing world and prospect for prevention with vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:271-277.
- Hauck W, Samialsingh-Parker J, Glibetic M, Ricard G, Beaudoin MC, Noya FJ, et al. Deregulation of cyclooxygenase and nitric oxide synthase gene expression in the inflammatory cascade triggered by experimental group B streptococcal meningitis in the newborn brain and cerebral microvessels. *Semin Perinatol* 1999;23:250-260.
- Davies HD, LeBlanc J, Bortolussi R, McGeer A, PICNIC. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of neonatal group B streptococcal infections in Canada. *Paediatr Child Health* 1999;4:257-263.
- Kalliola S, Vuopio-Varkila J, Takala AK, Eskola J. Neonatal group B streptococcal disease in Finland: a ten-year nationwide study. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:806-810.
- Adriaanse AH, Lagendijk I, Muyltjens HL, Nijhuis JG, Kollee LAA. Neonatal early onset group B streptococcal infection. A nine-year retrospective study in a tertiary care hospital. *J Perinat Med* 1996;24:531-538.
- Rosenstein NE, Schuchat A. Opportunities for prevention of perinatal group B streptococcal disease: A multistate surveillance analysis. *Obstet Gynecol* 1997;90:901-906.
- Ho MY, Wu CT, Ku YT, Huang FY, Peng CC. Group B streptococcal infection in neonates: an 11-year review. *Taiwan Ern Ko I Hsuesh Hui Tsa Chih* 1999;40:83-86.
- Yagupsky P, Menegus MA, Powell KR. The changing spectrum of group B streptococcal disease in infants: an eleven experience in a tertiary care hospital. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:801-808.
- American Academy of Pediatric Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revisited guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal (GBS)infection. *Pediatrics* 1997;99:489-496.
- Chen KT, Tuomala RE, Cohen APP, Eichenwald EC, Lieberman E. No increase in rates of early-onset neonatal sepsis by non-group B streptococcus or ampicillin-resistant organisms. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185: 854-858.
- Reisner DP, Haas MJ, Zingheim RW, Williams MA, Luthy DA. Performance of a group B streptococcal prophylaxis protocol combining high-risk treatment and low-risk screening. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1335-1343.
- Factor SH, Levine OS, Nassar A, Potter J, Fajardo A, D'Sullivan MJ, et al. impact of a risk-based prevention policy on neonatal group B streptococcal disease. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1568-1571.
- Stray-Pedersen B, Bergan T, Hafstad A, Normann E, Grogaard J, Vangdal M. Vaginal disinfection with chlorhexidine during childbirth. *Int J Antimicrob Agents* 1999;12:245-251.
- Clavisi O, Shaw S, Anderson JN. Does cleansing the birth canal at delivery reduce postnatal infection rates? *MJA* 2000;173:550-551.
- Halsey NA, Klein D. Maternal immunization. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:574-581.
- Baker CJ, Rench MA, Edward MS, Carpenter RJ, Hays BM, Kasper DL. Immunization of pregnant women with a polysaccharide vaccine of group B streptococcus. *N Eng J Med* 1988;319:1180-1185.
- Kasper DL, Paoletti LC, Wessels MR, Guttersen HK, Carey VJ, Jennings HJ, et al. Immune response to type III group B streptococcal polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *J Clin Invest* 1996;98:2308-2314 .
- Baker CJ, Paoletti LC, Wessels MR, Guttormsen, Rench MA, Hickman ME, et al. Safety and immunogenicity of capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccines for group B streptococcal types Ia and Ib. *J Infect Dis* 1999;179:142-150.
- Wessels MR, Paoletti LC, Pinel J, Kasper DL. Immunogenicity and protective activity in animals of a type V group B streptococcal polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1995;171:879-884.
- Paoletti LC, Wessels MR, Michon F, DiFabio J, Jennings HJ, Kasper DLL. Group B streptococcus type II polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Infect Immun* 1992;60:4009-4014.
- Mulholland K. Maternal immunization for the prevention of bacterial infection in young infants. *Vaccine* 1998;16:1464-1467.
- Paoletti LC, Pinel J, Johnson KD, Reinap B, Ross RA, Kasper DL. Synthesis and preclinical evaluation of glycoconjugate vaccines against group B streptococcus types VI and VIII. *J Infect Dis* 1999;180:392-95.
- Schuchat A. Neonatal group B streptococcal disease- *N Engl J Med* 2000;343:209-210. Editorial screening and prevention
- Siegel JD, Cushion NB. Prevention of early-onset group B streptococcal disease: another look at single-dose penicillin at birth. *Obstet Gynecol* 1996;87:692-698.

Patel DM, Rhodes PG, LeBlane MH, Graves GR, Glick C, Morrison J. Role of postnatal penicillin prophylaxis in prevention of neonatal group B streptococcus infection. *Acta Paediatr* 1999;88:874-879.

Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Antimicrobial prevention of early-onset group B streptococcal sepsis: estimates of risk reduction based on a critical literature review. *Pediatrics* 1999;103: e78.

Givner LB. Human immunoglobulins for intravenous use: comparison of available preparations for group B streptococcal antibody levels, opsonic activity and efficacy in animal models. *Pediatrics* 1990;86:955-962.

Edwards MS. Group B streptococcal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:779-781.

Schibler KR, Osborne, KA, Leung LY, Le TV, Baker SI, Thompson DD. A randomized, placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor administration to newborn infants with neutropenia and clinical signs of early-onset sepsis. *Pediatrics* 1998;102:6-13.

Siegel J. Prevention and treatment of group B streptococcal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1985;4:33-36.

Lepra

Vivien Davis Tsu, Leprosy. *Directions. Program for Appropriate Technology in Health*. 1998;9:1-22

Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman and Ann M. Arvin. Editors. *Nelson Tratado de Pediatria*. Madrid. McGraw-Hill. Interamericana. 1998.

Larry M. Pickering, George Peter and Carol J. Baker. Editors. *Red Book 2,000*. American Academy of Pediatric. 2,000

I.A. Cree, W. Cairns Smith. Leprosy Transmission and mucosal immunity: Towards eradication. *Lepr. Rev.* 1998;69:112-121.

Warwick J Britton Diana N J Looockwood. Leprosy. *The Lancet* 2004;363:1209-1219.

Micobacterias no tuberculosas

Richard E. Behrman, Robert M. Kiegan y Ann M. Arvin. Editores. *Nelson Tratado de Pediatria*. Madrid. Mac-Graw-Hill. Interamericana. 1998.

P. Joan Chesney. *Pediatrics in Review*. Micobacterias atipicas. Vol-23; No-9:sep-2002.

Mycoplasma

Larry K. Pickering, Geoge Peter and Carol J. Baker. Editors. *Red Book 2,000*. American Academy of Pediatric, 2,003.

Richard Behrman, Robery M. Kiegan and Hal B Jenson . *Textbook of Pediatric 17th edition* Nelson editor. W.B Saunders Company Philadelphia.

Neumococo

John R. Scheiber and Michael R. Jacobs. Antibiotic-Resistant Pneumococci. *Pediatric Clinic of North America*. 1995;42:519-537.

G. Scott Giebink. The prevention of Pneumococcal Disease in Children. *The New England Journal of Medicine*. 2001;345:1177-1183.

Otros estreptococos

Willian A. Bonadio. Grupo-D Streptococcal Bacteriemia in Children. *Clinical Pediatric*. 1993;Jan: 20-24.

SS shock tóxico

Alan L. Bisno and Dennis L. Stevens. Streptococcal infections of skin and soft tissues. *The New England Journal of Medicina*. 1996;334:241-249.

Richar E. Behrman, R. M. Kliegman and H. B. Jenson. *Nelson, Textbook of Pediatrics*. Editor. 17th Edition. Saunders Company. 2003.

Gramnegativas

Brucelosis

Larry k. Pickering, George Peter and Carol J. Baker. Editors. *Red Book 2,003* A.C.P. 2,000.

Campylobacter

Ban Mishu Allos. *Campylobacter jejuni* infection as a causa of the Guillian-Barre syndrome. *Infectious Disese Clinic of North America*. 1998;12:173-184.

Manuel R. Amiela, MD, PhD. Important Bacterial Gastrointestinal Pathogens in Children: A Pathogenesis Perspective. *Pediatric Clinics of North America*. 52 (2005) 749-777.

Chlamydiás

Hillard Weinstock, Debora Dean and Gail Bolan. Chlamydia Trachomatis infections. *Infectious Diseases Clinic of North American*. 1994;81:797-819.

Larry K Pickering, George Peter and Carol J. Baker. Editors. *Red Book 2,000* American Academy of Pediatric. 2,003

Richard E. Behrman, Robert M. Kiegan and Ann M. Arvin. Editores. *Nelson Tratado de Pediatría*. Madrid. Mc-Graw-Hill. Interamericana. 1998.

Cólera

David L. Swerdlow and Allen A. Ries. Cholera in the Americas. *JAMA* 1992;267:1495-1499.

Larry K. Pickering, George Peters and Carol J. Baker. Editors. *Red Book 2,003*. American Academy of Pediatric. 2003.

Escherichia coli

Larry K. Pickering, George Meter and Carol J. Baker. *Red Book 26th*. American Academy of Pediatrics. 2003.

Phillip I Tarr, Carrie A. Gordon and Wayne L Chandler. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uremic syndrome. *Seminar*. www.the lancet.com Vol 365 March 19,2005.

Ehrlichiosis

Curtis L. Fritz and Carol A. Glaser. Ehrlichiosis. *Infectious Diseases Clinic of North America*. 1998; 12:123-135.

Larry K. Pickering, George. Peter and Carrol J. Baker. Editors. *Red Book*. 2,003. American Academy of Pediatric. 2,003

Richard E. Behrman, Robert M. Kiegan and Hal B Jenson. Editor *Nelson. Text Book of Pediatrics 17th Edition*. W.B. Saunders Company Philadelphia.

FAG

David H. Spach and Jane E. Koehler. Bartonella-Associated Infections. *Infectious Disease Clinic of North America*. 1998;12:137-155-

Robin English, MD. Cat-Scratch Disease. *Pediatric in Review*. Vol-27, No-4 April. Page-123-128. 2006.

Fiebre por mordeduras de ratas

Richard E. Behrman, Robert M- Kliegman and Ann M. Arvin. Editores. Nelson. *Tratado de Pediatría*. Madrid. Mc-Graw-Hill. Interamericana. 1998.

Larry K. Pickering, George Peter and Carol J. Baker. Editors. Red Book 2,003. American Academy of Pediatric. 2,003.

Fiebre tifoidea

Laurence Slutsker, Sean F. Altekure y David L. Swerdlow. Foodborne Diseases. *Infectious Disease Clinic of North America*. 1998;12:199-216.

M.K Bhan ,Rajyv Bahl y Shinjini Bhatnagar. Typhoid and paratyphoid fever. Seminar. *The Lancet* 2005;366:749-762.

Manuel R. Amieva Md, PhD. Important Bacterial Gastrointestinal Pathogens in Children. A Pathogenesis Perspective. *Pediatric Clinic of North America*. 52 (2005)749-777.

Gonococo

Larry K. Pickering, MD George Peter MD and Carol J. Barker MD. 2003 Red Book Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics.

H. pylori

David J. McGee and Harry L. Mobley. Patogénesis of Helicobacter pylori infection. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2,000;16: 24-31.

Frederick J. Hardin, Richard A. Wright. Helicobacter pylori. Review and Update. *Hospital Physician*. 2002; May.pp.23-31- [www:turner-white.com](http://www.turner-white.com)

Manuel R. Amieva, Md, PhD. Important Bacterial Gastrointestinal Pathogens in Children: Patogénesis Perspectiva. *Pediatric Clinic of North America*. 52 (2005) 749-777.

Haemophilus influenzae

Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman and H. B. Jenson. Editores. Nelson Textbook of Pediatrics. W.B. Saunders Company 2003.

Larry K. Pickering, George Peters and Karol J. Beikers. Editors. Red books.2000.American Academy of Pediatric,2000.

M. Cruz. Editor. *Tratado de Pediatría*. Barcelona. Publicaciones Medicas.ESPAXS.1994.

Alan Lessner and George A. Stern. Preseptal and Orbital cellulitis. *Infectious Diseases Clinics of North American*.1992. 6: 933-952.

Legionella

Jannet E. Stout PhD and Victor L. Yu. Legionellosis. Curret Concepts, *New England Journal of Medicine*. 1997;337:682-687.

Pseudomonas

Massimo Conese and Baroukh M. Assael. Bacterial infections and inflammation in the lungs of cystic fibrosis patines. *Pediatr Infect Dis. J* 2001;20:207-213.

Tom Coenye, Peter Vandamme R. W. Govan and John J Lipuma. Taxonomia and Identificación de la Burkholderia cepacia Complex. *Journal of Clinical Microbiology*. Oct.2001 ; 39:p.3427-3436.

Richard E. Behrman, R.M. Kliegman and H.B.and Hal Jenson. Nelson. *Textbook of Pediatric*. 17th edition W.B Saunders Company 2003.

Shigella

Willians S. Varade. Hemolytic Uremic syndrome; Reducing the resks. *Contemporary Pediatrics*. 2,000;17:54-64.

Richar E, Behrman, R.M. Kliegman and H.B. Jonson.. Editor. Nelson Testbook of Pediatris 17th. W.B. Saubders Company. 2003

Manuel R. Amieva, MD, PhD. Important Bacterial Gastrointestinal Pathogens in Children: A Pathogenesis Perspeptiva. *Pediatric Clinic of North America*. 52 (2005) 749-777.

James J. Corrigan,Jr. MD and Frank G. Boineau, MD. Hemolytic-Uremic Syndrome. *Pediatrics in Review*. Vol-22, No-11, November 2001.

Tos ferina

Eli Gold. Almost Extinct Diseases: Meals, Mump, Rubella and Pertusis. *Pediatric in Review*. 1996;17:160-167.

Larry K Pickering, George Peter and Carol J. Baker. Editors. Red Book 2,000. American Academy of Pediatric. 2,003.

Tularemia

Larry K Pickering, George Peter and Carol J. Baker Red Book 2003 25th edición .American Academy of Pediatrics.

Anaerobios

LLop-Valdes-Dapena y Zuazo. Anaerobios. Microbiología y parasitología médica. Tomo-1 Editor. Ciencias Médicas. 2001.

2Richar E. Behrman, R. M. Kliegman and H. B. Jenson. Nelson *Textbook of Pediatrica*. 17th edition. Editor W.B. Saunders Company. 2003.

Oskey's Pediatric. Principles and Practice. Julia A. McMillan,Catherine D. DeAngels, Ralph D. Feigin ans Joseph B. Warshaw. Third Edition-2000. Editora. Lippincott Willians & Wilkins.

Botulismo

Larry K, Pickering, Georges Peter and Carol J. Bakers. Red Book 2003. 26th Edition. American Academy of Pediatric.

A. Munchau and K, P Bhatia. Uses of botulinum toxin in medicine today. *BMJ*;2000;320:161-164.

C. difficile

Donand E. Fry. Clostridium difficile infections *Pharmanual*. Rert C. Moellering. Editors Montreol. 2,000.

Rebeca H. Sunenshine MD. And L. Cliffor McDonal MD. Clostridium difficile associated disease. *Cleveland Clinic J. of Medicine*. Vol-73,No-2 February 2006.

Tétanos

Thomas P. Bleck. Tetanus: Pathophysiology, Management and Prophylaxis. *Disease-a-Month*. Sep. 1991. Roger G. Bone. Editor Chief, Mosby Year Book. 1991.

Richar E. Behrman,R.M. Kliegman and H. B. Jenson. Nelson *Textbook of Pediatric*. 17th edition, Editor W.S. Saunders Company, 2003

Julia A. McMillan, Catherine D, DeAngels, Ralph D. Feigin and Joseph S. Warshan.Oskey's Pediatric, Principles and Practice. 3th edition. 2000

Larry K. Pickering, George Peter and Carol J. Bakers. Red Book 26th edition 2003. American Academy of Pediatrics.

. Capítulo 113 .

Virus

Jesús Perea Corrales, Eric Martínez Torres,
María Elena Trujillo Toledo

Adenovirus

CAUSA

El adenovirus pertenece a los grupos de virus ADN de tamaño intermedio, su cubierta o cápsida, está formada por subunidades llamadas capsómeros que están morfológicamente dispuestos como una estructura icosaédrica. En la cápsida están presentes proteínas estructurales que son comunes a todos los serotipos y proteínas específicas de tipo. Este virus no tiene cubierta lipídica. En la actualidad se han identificado 51 serotipos, divididos en 6 subgrupos (A a la F). Solo algunos de estos serotipos se han asociado a enfermedades en los humanos

Los serotipos 40 y 41 y en menor grado el 31 son agentes causales de las gastroenteritis virales.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los niños se afectan a una edad temprana. El 80 % de los niños a la edad de 5 años son seropositivos, por lo menos a un serotipo del virus, pero la infección puede ocurrir a cualquier edad. Causan del 5 al 8 % de las enfermedades respiratorias agudas.

Ciertos tipos de virus tienden a presentarse en epidemias y los tipos 4 y 7 producen brotes de enfermedad febril respiratoria.

Los tipos 3, 7, 21 son causa de neumonía severa.

El tipo 3 produce fiebre faringoconjuntival.

El tipo 11, cistitis hemorrágicas.

Los tipos 8, 19, 37 producen epidemias de keratoconjuntivitis.

Por una razón no explicada los tipos 3 y 7 causan neumonía severa epidémica en el norte de China y Corea, con una mortalidad del 5 al 15 %.

Su vía de transmisión en las infecciones respiratorias se produce por medio de las secreciones respiratorias, por contacto de persona a persona, fomites y por microgotas provenientes de las vías aéreas y los ojos. En el caso de los enterovirus enterales a través de las heces fecales. Debido a que el adenovirus es estable en el medio ambiente fuera de las células (durante 2 sema-

nas), los fomites pueden ser un factor importante en su transmisión. La conjuntiva puede ser la puerta de entrada del virus.

Los brotes comunitarios de adenovirus asociados con la fiebre faringoconjuntival se le atribuyen a la exposición al agua de las piscinas contaminadas así como con las toallas y fomites.

Las cepas entéricas se transmiten por vía fecal-oral. Las infecciones nosocomiales respiratorias o digestivas ocurren frecuentemente por intermedio de las manos contaminadas de los trabajadores de la salud o equipos infectados.

La incidencia de las infecciones por el adenovirus aumentan en el invierno, primavera y al inicio del verano. La infección entérica se presenta durante todo el año y en los niños menores de 4 años.

El período de incubación en las infecciones respiratorias es de 2 a 14 días y el de las infecciones entéricas es de 3 a 10 días.

PATOGENIA

Los adenovirus están dentro de los pocos virus respiratorios que crecen sin dificultad en el epitelio del intestino delgado. Las superficies mucosas son la presa inicial del virus y es el sitio más común donde se localizan las alteraciones patológicas; la invasión sistémica (viremia) puede presentarse acompañada de fiebre.

Los adenovirus infectan a la célula huésped uniéndose a ella por medio de una proteína de la cápsida y posteriormente se introduce por endocitosis por medio de un receptor. El virión rompe el endosoma, lo que permite el ingreso del ADN al núcleo de la célula huésped donde se produce la replicación 5h después de la infección y se asocia con la inhibición de la célula y de la síntesis proteica. Cuando esta se detiene se produce la muerte celular. La infección por este virus puede evolucionar hacia la latencia y su reactivación puede ser asintomática o causar en los inmunocomprometidos enfermedad severa.

La inmunidad a los adenovirus se relaciona con la presencia de anticuerpos séricos específicos para los distintos tipos y la susceptibilidad a su ausencia. La inmunidad celular interviene en la contención y resolución de la enfermedad.

La neumonía por los adenovirus produce lesiones anatomopatológicas propios de esta infección como serían: marcada infiltración linfocitaria, destrucción del epitelio bronquial y bronquiolar, necrosis focal de las glándulas mucosas, la formación de membrana hialina y la presencia de tipos variados de cuerpos de inclusión nuclear.

Enfermedad respiratoria aguda. Es la forma clínica más frecuente de la infección por adenovirus en los niños y en los adultos. Los síndromes más frecuentes son: el catarro común, la faringitis exudativa, y menos frecuentes, el crup, la bronquiolitis y el síndrome parecido a la tos ferina.

La neumonía por el adenovirus es un proceso raro potencialmente severo especialmente en los niños menores de 2 años, en estos casos ha sido asociada con lesión crónica de los pulmones que genera una enfermedad pulmonar restrictiva y una fibrosis intraluminal que genera un estrechamiento irreversible de las vías respiratorias pequeñas. En los inmunodeprimidos, esta neumonía se asocia a necrosis bronquial y tasas de mortalidad hasta del 45 % en los pacientes con infección por el VIH. En los neonatos se reporta un síndrome de neumonía y sepsis con infección diseminada potencialmente fatal. El cuadro clínico incluye un comienzo brusco con fiebre, tos y taquipnea, asociado con silbidos y estertores. El estudio radiológico del tórax muestra un infiltrado en parches o difuso, asociado a veces con consolidación y derrames. Pueden presentarse complicaciones extrapulmonares como: meningitis, hepatitis, miocarditis y nefritis.

Asociado con las infecciones por el adenovirus se presenta un síndrome parecido a la tos ferina. En estos casos, el virus puede asociarse con la coinfección de la *Bordetella pertussis* o no.

Oftalmológicas. El adenovirus es la causa más frecuente de infección conjuntival. Está asociada con cuatro síndromes oftalmológicos:

- Conjuntivitis folicular aguda.
- Fiebre faringoconjuntival.
- Queratoconjuntivitis epidémica.
- Conjuntivitis.

Conjuntivitis folicular aguda. Conocida como "ojo rosado" se expresa por prurito, ardor, epifora e inyección conjuntival que desaparece espontáneamente en días o semanas (Fig. 113.1).

Fiebre faringoconjuntival. Es un síndrome clínico propio asociado al adenovirus tipo 3. Se manifiesta por fiebre elevada entre 4 y 5 días de evolución, faringitis, conjuntivitis, rinitis y adenopatías cervicales y preauriculares. En el 75 % de los pacientes la conjuntivitis no es purulenta, con toma de la conjuntiva bulbar y palpebral que infecta uno o ambos ojos y pueden tener un aspecto granular. Se han reportado brotes con tasa hasta del 50 % después de la exposición a estanques o piscinas contaminadas.



Fig. 113.1. Conjuntivitis folicular aguda.

Queratoconjuntivitis epidémica. Comienza con los síntomas de la conjuntivitis folicular que progresa a queratitis difusa con sensación de cuerpo extraño, tumefacción o enrojecimiento de los párpados y fotofobias; se han reportado brotes en las unidades de terapia intensiva y en consultas de oftalmología.

Conjuntivitis. El adenovirus puede ser causa frecuente de conjuntivitis en los niños y en los adultos.

Infección enteral. Los adenovirus son los agentes causales del 10 % de las enfermedades diarreicas agudas en los niños y es la 2da. causa de hospitalización de las diarreas virales en pediatría.

La infección se debe a los serotipos 40 y 41 y la mayoría de los casos son en niños menores de 3 años. La transmisión es fecal-oral, su período de incubación es de 3 a 10 días a partir del cual el niño se presenta con diarrea y algunas veces vómitos y síntomas respiratorios superiores. La infección entérica por los adenovirus puede persistir por un tiempo mayor (8 a 12 días) que los otros agentes virales.

Los niños infectados por adenovirus pueden eliminar el virus por heces, meses o años después de la infección.

Cistitis hemorrágica. La presencia de hematuria, disuria y poliuria está asociada a la eliminación del virus por la orina. La hematuria microscópica dura alrededor de 3 días y la microscópica continúa unos días más hasta su resolución espontánea. Se trata generalmente de niños sanos sin malformaciones urinarias. En pacientes transplantados de médula ósea y riñón se han descrito cistitis hemorrágica, nefritis tubulointersticial con la eliminación del virus por la orina.

Otras enfermedades que han sido asociadas a los adenovirus son: bronquiolitis obliterante, invaginación intestinal, meningitis y encefalitis. También han sido reportados el síndrome de Reye y el de like Reye.

Pacientes inmunocomprometidos. En los pacientes con deficiencias inmunológicas de las células T y de las B, el adenovirus se comporta de una manera muy particular. En las deficiencias de las células B, una meningoencefalitis crónica similar a la causada por los enterovirus ha sido descrita. En las deficiencias de las células T, ya sea congénita, adquirida o iatrogénica, las diarreas prolongadas son comunes, así como la hepatitis fulminante y la neumonía con evolución fatal en algunos pacientes.

También se ha reportado sepsis fulminante asociada al serotipo-1, y un síndrome de encefalopatía transitoria adenovirus serotipo-3.

DIAGNÓSTICO

El método preferido para el diagnóstico de la infección por los adenovirus es el cultivo del virus o la detección del antígeno. En las infecciones respiratorias, el virus puede ser aislado de las secreciones faríngeas, del exudado ocular y de las heces fecales por inoculación de la muestra en una variedad de cultivos de células. El aislamiento del virus en la faringe es más sugestivo de infección reciente que el aislamiento en las heces fecales, que puede indicar la presencia de un portador prolongado. Los antígenos del virus pueden ser identificados en los líquidos corporales de niños infectados por técnicas de inmunoensayo que son especialmente útiles en el diagnóstico de la enfermedad diarreica aguda debido a que los serotipos 40 y 41 usualmente no pueden ser aislados por los métodos estándar de cultivo. Los adenovirus entéricos pueden ser identificados por medio del microscopio electrónico.

Finalmente, los ensayos serológicos pueden ser útiles y el diagnóstico se basa en un incremento en los valores de los sueros pareados de 4 veces o mayores de los anticuerpos a un antígeno común de los adenovirus. Se emplea en estudios epidemiológicos.

TRATAMIENTO

Como sucede con muchas infecciones virales no hay tratamiento específico y por lo tanto el tratamiento es sintomático y de soporte.

En los reclutas militares en Estados Unidos se ha empleado una vacuna oral de los serotipos 4 y 7 con virus vivos que fue efectiva para disminuir los síndromes respiratorios. Esta vacuna ha recibido poca atención en pediatría. La mayoría de los casos las infecciones por los adenovirus es autolimitada, breve y no genera riesgo.

En las infecciones por adenovirus no se administran los tratamientos antivirales como rutina. Se ha reportado la administración i.v. de cidofovir o de ribavirina en aerosol o por vía i.v. en pacientes gravemente enfermos con inmunosupresión.

Adenovirus como vector de transmisión de genes

Los adenovirus han sido utilizados como medio para transmitir genes al núcleo de las células humanas. Los componentes del genoma del virus son eliminados y reemplazados con genes terapéuticos. Hasta el momento no se han realizado estudios en seres humanos en gran escala.

Coronavirus

Los coronavirus pertenecen a la familia de los *Coronaviridae*, genus *Coronavirus* (Cov). Son miembros de la familia de los virus ARN con envoltura y un tamaño de 27 a 30 kb, considerados como los virus ARN de mayor tamaño. Tienen una sola cadena de ARN y replican dentro del citoplasma de las células del huésped. Es una característica de estos virus la de poseer un alto grado de mutación genética. Las partículas virales presentan (aunque no todas) una apariencia característica de proyecciones en su superficie en forma de coronas dándole al virus el nombre (corona-latín-crown).

Los coronavirus se caracterizan por tener, en primer lugar, un amplio rango de hospederos: roedores, gatos, puercos, ganado y aves; y en segundo lugar, por provocar diversas enfermedades: infecciones respiratorias, digestivas y hepatopatías.

La familia de los coronavirus, ha sido dividida en 3 grupos sobre la base de la homología de las secuencias del ARN de sus genomas.

Grupo 1. Este grupo produce peritonitis en los gatos y perros, gastroenteritis infecciosa transmisible porcina y virus respiratorio porcino, y a él pertenece el coronavirus humano 229E.

Grupo 2. Este grupo produce la hepatitis bovina y murina, el virus de la sialodacrioadenitis y a él pertenece el virus humano OC43.

Grupo 3. Este grupo contiene solamente los coronavirus que infectan a las aves (bronquitis infecciosa de las aves y el coronavirus de los pavos).

Como hemos señalado, los Cov pueden llegar a producir infecciones respiratorias (altamente virulentas), entéricas y hepatitis, causan epizootias de enfermedades respiratorias y gastrointestinales con cortos períodos de incubación (2 a 7 días) igual que el coronavirus aislado en el SARS.

Estos virus son altamente específicos para su especie. En los hospederos inmunocompetentes, la infección es controlada por medio de los anticuerpos neutralizantes y la inmunidad mediada por células, las cuales destruyen la célula infectada.

Los datos de la secuencia del genoma del Cov-SARS revelan que el nuevo virus no pertenece a ninguno

de los 3 grupos anteriormente señalados, incluyendo los dos coronavirus humanos conocidos hasta este momento: Cov-0C43 y el Cov-229E, por lo que ha sido propuesto un 4to. grupo de Cov.

La secuencia del genoma, en el análisis del Cov-SARS parece estar consistentemente apoyando la hipótesis de que se trata de un virus animal, para el cual no se conoce todavía el huésped y que recientemente desarrolló la habilidad de infectar a los humanos o ha sido capaz de cruzar la barrera de la especie.

El genoma muestra que el virus no es un mutante de algún coronavirus, ni una recombinación entre los coronavirus conocidos.

En los humanos, la patología estaba limitada al catarro común, pero en 2003, en el continente asiático emerge un nuevo coronavirus, capaz de producir una infección severa del aparato respiratorio conocida por las siglas de SARS (síndrome agudo respiratorio severo).

Este novel coronavirus fue aislado por el virólogo Malik Peiris y sus colaboradores de la Universidad de Hong-Kong en el curso de la epidemia que se presentó en dicha ciudad y se le asignó provisionalmente el nombre de Cov-SARS.

El Cov-SARS es un nuevo coronavirus patógeno para los humanos que no parece ser una simple recombinación de las cepas conocidas. Este virus parece estar bien adaptado para el hospedero humano, con una sustancial conservación genética.

Como se trata de una nueva especie patógena para los humanos, se asume que muchos humanos son susceptibles, pues serían inmunológicamente inocentes.

Algunos virólogos le notan a este virus alguna similitud con los virus de la influenza por las siguientes razones: ambos parecen ser zoonosis, ambos presentan un tropismo por el aparato respiratorio y el digestivo y ambos tienen mecanismos para generar gran variabilidad genética.

El Cov-SARS se transmite predominante por medio de las secreciones respiratorias eliminadas en forma de droplets (gotitas) por las personas infectadas, por contacto estrecho con una persona infectada (contacto directo o indirecto) y más raramente por medio de las heces fecales y el aire.

Para que se produzca un brote local mayor deben estar presentes las siguientes condiciones: Un paciente infectado y una comunidad estrecha (trabajadoras de la salud, militares, viajeros, religiosos, funerales con una interacción estrecha).

Nueva definición de la CDC del SARS

(junio 5 de 2003).

La CDC la ha resumido de la forma siguiente:

- **Criterio clínico**
 - Asintomático o enfermedad respiratoria moderada.
 - Moderado: Temperatura >100,40F, más enfermedad respiratoria con tos-disnea o hipoxia.
 - Severo: Temperatura >100,40F, más enfermedad respiratoria similar a la anterior, asociada con un estudio radiológico con evidencias de neumonía, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) o en la necropsia mostrando la neumonía típica del SARS.
 - **Criterio epidemiológico**
 - Viajeros (incluyendo en tránsito por los aeropuertos) dentro de los 10 días del inicio en el área de casos actuales o previos, documentados o sospechosos de transmisión comunitaria.
 - Contacto estrecho dentro de los 10 días del comienzo de los síntomas, con una persona conocida o sospechosa de SARS.
 - **Criterio de laboratorio.**
 - Confirmado:
 - Detección de anticuerpos al Cov-SARS en las muestras obtenidas durante la fase aguda de la infección o en > 21 días del posinico.
 - Detección del ARN del Cov-SARS por medio del RT-PCR, confirmado por un 2do. test de PCR usando una segunda parte de la muestra o en una muestra diferente.
 - Por medio del cultivo del virus.
 - Casos negativos: Serán aquellos casos con Cov-SARS negativo en la convalecencia en un suero obtenido >21 días después del inicio de los síntomas.
 - Casos indeterminados. Aquellos en los cuales los test de laboratorio no se realizaron o no se completaron.
- El SARS se presenta muy raramente en los niños y las infecciones por el Cov-SARS la mayoría de las veces son benignas o moderadas con un excelente pronóstico.

Enterovirus

Constituyen un grupo importante de virus que habitan en el aparato digestivo (intestino) y son responsables de un variado número de enfermedades infecciosas con un cuadro clínico muy variado.

Infecciones por los enterovirus no relacionados con la poliomiéltis

CAUSA

Los enterovirus (EV) pertenecen a la familia de los *Picornaviridae*. Estos virus pertenecen al grupo de virus ARN e incluyen: 23 grupos del *Coxsackieviruses* A (tipos A1 al A24 excepto el A23), 6 grupos del *Coxsackieviruses* B (tipos B1 al B6), 29 grupos del *Echoviruses* (tipos 1 al 33, excepto los tipos 10, 22, 23, y 28) y 4 enterovirus (tipos 68 al 71).

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por el EV son frecuentes y se diseminan por las rutas fecal-oral, respiratoria y de la madre al neonato en el período del parto.

El EV sobrevive en las superficies ambientales por tiempo suficiente para permitir la transmisión por fomites. El mayor número de casos se presenta en los jóvenes y en los grupos más afectados socioeconómicamente, en áreas tropicales y en condiciones higiénicas pobres.

La eliminación del virus por las heces fecales puede persistir por varias semanas después de la infección inicial, pero la eliminación por la vía respiratoria está limitada a semanas o aún menos. La eliminación del virus puede producirse sin presentar signos de enfermedad clínica.

El período de incubación es de 3 a 6 días, excepto la conjuntivitis hemorrágica que es de 24 a 48h.

FISIOPATOLOGÍA

Después de la adquisición del virus por vía oral o respiratoria, se produce la colonización de la faringe y el intestino delgado. Las macromoléculas en las células de superficie actúan como receptores en el aparato intestinal para varios enterovirus: receptor del virus de la polio (PVR) y el integrin (VLA-2) para los virus ECHO 1 y 8, el factor de declinación en la aceleración (FDA) para el ECHO-7 y el *Coxsackie* B. Los receptores para los enterovirus aparecen expresados en la superficie basolateral y apical de las células epiteliales intestinales.

Las condiciones ambientales del aparato intestinal: el Ph bajo, las enzimas proteolíticas y las sales biliares favorecen la infección local de ciertos virus sobre otros. La acción detergente de las sales biliares es determinante para los virus que presentan envoltura y esto explica por

qué las infecciones intestinales son principalmente ocasionadas por los virus sin envoltura (enterovirus, rotavirus).

Dos o más enterovirus pueden invadir y replicar al mismo tiempo en el aparato digestivo, pero la replicación de un tipo de virus frecuentemente interfiere con el crecimiento de los tipos de virus heterólogos. La interferencia ha sido demostrada entre los virus ECHO, *Coxsackie* y los poliovirus incluyendo las cepas utilizadas en la vacuna.

La replicación inicial en la faringe y en el intestino es seguida dentro de días por una multiplicación en el tejido linfóide (amígdalas, placas de Peyer, ganglios regionales y se produce una viremia primaria transitoria (viremia menor) que produce la diseminación del virus por el SER que incluye el hígado, bazo, médula ósea y adenopatías distantes.

La respuesta inmune puede limitar la replicación y progresión del virus en el SER con una infección subclínica. La infección clínica ocurre si la replicación se realiza en el SER y el virus se disemina por una vía secundaria, produciéndose una viremia sostenida (viremia mayor) que dura de 3 a 7 días e infecta a los órganos diana: SNC, corazón y piel. El tropismo a los órganos diana es determinado en parte por el serotipo infectante.

El EV daña una amplia variedad de órganos y sistemas (SNC, corazón, hígado, pulmón, páncreas, riñón, músculo y piel). El daño es mediado por la necrosis local y la respuesta inflamatoria.

Se acepta que la infección del SNC puede también realizarse por vía nerviosa (fibras nerviosas del sistema autónomo). La infección en los órganos diana comienza a disminuir al 7mo. día. No obstante, la infección puede persistir en la parte baja del intestino delgado durante un período prolongado, y puede evolucionar hacia una infección persistente. Esto ha sido demostrado en el miocardio (miopericarditis recidivante). La patogenia de la asociación entre el enterovirus y nefritis, miositis, polirradiculitis, pancreatitis, hepatitis, neumonitis y otros síndromes no es bien conocida, estas afecciones pudieran ser debidas a una respuesta inflamatoria a los antígenos virales o al daño celular inducido por el virus. Las secuencias del ARN de los enterovirus han sido identificadas en el tejido miocardio en los pacientes con cardiomiopatías dilatadas, pero no ha sido posible hasta el momento establecer una relación causal. Algunas secuencias de péptidos que constituyen epitopes virales son compartidas por los tejidos del hospedero que pudieran producir un mecanismo de reacción autoinmune.

Ciertas infecciones virales sobre todo el virus coxsackie B u otras enfermedades por los enterovirus han sido implicadas en la patogenia de la diabetes mellitus tipo-1 y en el síndrome de la fatiga crónica, pero tampoco se ha reconocido una relación causal.

La respuesta inmune frente al EV es de tipo específico, los mecanismos inmunitarios mediados por anticuerpos actúan en el aparato digestivo para impedir su implantación y en la circulación para prevenir su diseminación hacia los órganos diana.

La inmunidad local (mucosa) producida por la IgAs, es una defensa importante contra la infección por el EV que proporciona una defensa contra la reinfección. La formación de los anticuerpos específicos IgAs por el intestino delgado depende de los tejidos inmunes locales.

Los anticuerpos IgM predominan durante el primer mes y desaparecen 2 ó 3 meses después. Los IgG aparecen posteriormente y persisten más tiempo.

La inmunidad humoral por si sola no es suficiente para limitar la replicación del virus en los órganos diana, se hace necesaria la presencia de los macrófagos y de la inmunidad celular.

PATOGENIA (FIG. 113.2).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los EVs no-polios son responsables de una gran variedad de importantes enfermedades infecciosas en los lactantes y niños mayores. Se caracterizan por la gran variedad de sus manifestaciones clínicas que dependen del órgano, aparato o sistema invadido.

La forma más común es la asintomática, pero eliminan el virus. La forma sintomática más común de presentación es la enfermedad febril no específica, que en los menores de 3 meses necesita de una evaluación de sepsis.

Comienza como un síndrome febril de inicio abrupto (38,5 a 40°C) acompañado de malestar general e irritabilidad. Otras manifestaciones clínicas inespecíficas serían: letargia, anorexia, diarrea, náuseas, vómitos, disconfor abdominal, rash, dolor de garganta y síntomas respiratorios. En los niños mayores, cefaleas y mialgia. El examen físico es generalmente no específico y puede incluir conjuntivitis moderada o ligera, la faringe enrojecida, adenopatías cervicales. Los signos meníngeos pueden estar presentes, pero en los lactantes prácticamente son muy raros y son muy difícil de descartar a no ser por una punción lumbar.

La fiebre dura un promedio de 3 días. Ocasionalmente es bifásica, se presenta un día, se ausenta por 2 ó 3 días y entonces reaparece para permanecer por 2 a 4 días. La infección dura entre 4 y 7 días con un rango de (1 a 7 días). El conteo de leucocitos suele ser normal y puede estar presente una coinfección bacteriana.

Los recién nacidos que adquieren la infección sin los anticuerpos maternos específicos, están en riesgo de infecciones severas con alta mortalidad. Se han reportado: necrosis hepática, miocarditis, meningoencefalitis con hemorragia e infartos, pancreatitis e infartos o hemorragias adrenales y por ultimo CID.

Manifestaciones clínicas de acuerdo con el órgano, aparato o sistema afectado.

- A. respiratorio: catarro común, faringitis, herpangina, estomatitis, neumonía y pleurodinea.
- S. nervioso: meningitis aséptica, encefalitis y parálisis.

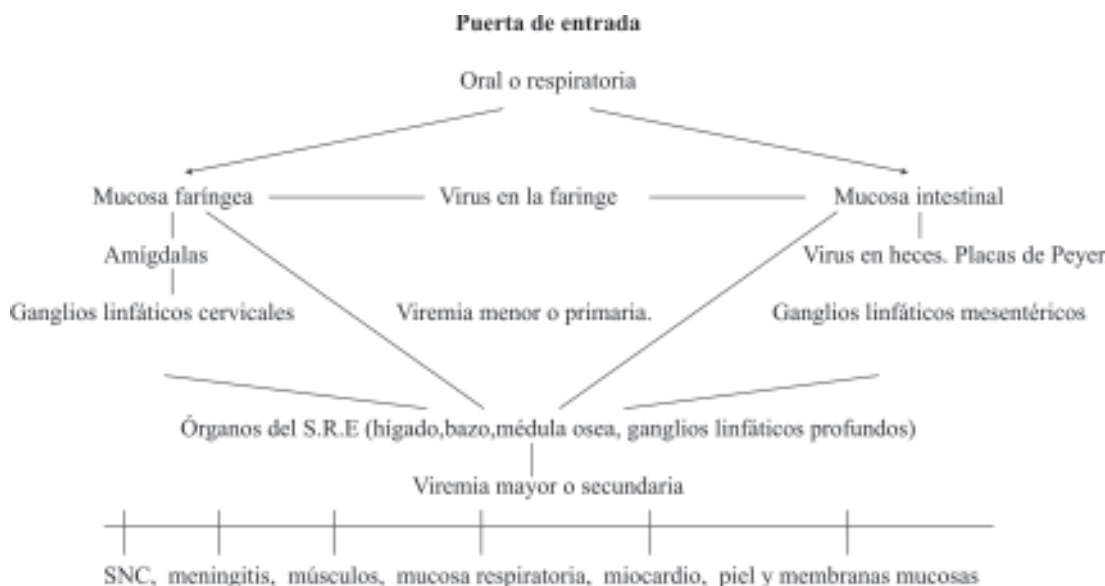


Fig. 113.2. Patogenia de los enterovirus.

- A. digestivo: vómitos, diarreas, dolor abdominal y hepatitis.
- Ojos: conjuntivitis aguda hemorrágica.
- A. circulatorio: miocarditis.

Cada una de estas afecciones pueden ser causadas por varios EVs y la asociación entre los serotipos y la enfermedad es notoria:

- *Coxsackievirus* A16 y el enterovirus 71 asociados con el síndrome boca-mano-pie.
- *Coxsackievirus* A24 y enterovirus 70 asociados con la conjuntivitis aguda hemorrágica.
- *Enterovirus* 71 asociado a encefalitis y a parálisis similar a la de la poliomielitis.
- *Echovirus* 9 asociados con exantema petequeial y meningitis.
- *Coxsackievirus* B1 a B5 asociados con la pleurodúnea y miocarditis.

Los pacientes inmunocomprometidos con deficiencia en la inmunidad humoral pueden presentar infecciones del SNC de meses o años de duración.

Enfermedades relacionadas con grupos o serotipos de los enterovirus

Herpangina. Es debida a los virus coxsackie tipo-A (1, 10, 16 y 22) y con menor frecuencia al coxsackie tipo-B (1 y 5) y los ECHO (3, 6, 9, 16, 17, 25 y 30). Afecta principalmente a los niños entre 3 y 10 años de edad. Se caracteriza por la aparición brusca de fiebre elevada, disfagia, cefaleas, vómitos y dolor abdominal. La odinofagia y la disfagia son los síntomas más prominentes y preceden a la aparición del enantema por horas. El examen físico de la orofaringe revela la presencia de un eritema y un leve exudado de las amígdalas. Lo más característico es el enantema que consiste en pequeñas vesículas blanquecinas rodeadas de un halo rojo, en número de 5 a 15 localizadas en los pilares anteriores, velo del paladar y la úvula de aparición repentina. El niño no luce muy enfermo y solo requiere tratamiento sintomático.

Pleurodúnea epidémica. También conocida como enfermedad de Bornhold es causada por los virus coxsackie tipo B principalmente. Más raramente por los virus ECHO (1, 6, 9, 16 y 19) y los virus coxsackie tipo A (4, 6, 9, y 10).

Su comienzo es brusco, con fiebre y escalofríos asociados o con cefalea y odinofagia, pero con ausencia de síntomas catarrales y tos. Rápidamente aparecen dolores torácicos agudos, lancinantes, localizados en la pared torácica y parte superior del abdomen, con paroxismos de corta duración, pero frecuentes. El signo

más importante es la característica espasmódica y paroxística del dolor. Este dolor es además superficial y se incrementa con la tos e incluso con la respiración. La palpación del tórax es dolorosa. La fiebre es muy variable en su intensidad y duración entre 1 y 14 días.

Raramente se asocia con pericarditis aguda benigna, meningitis aséptica y orquitis.

Miocarditis y pericarditis. Algunos prefieren llamarla por su frecuente asociación miocardiopericarditis. Afecta sobre todo los recién nacidos y lactantes pequeños, se acompaña de una marcada gravedad y alta mortalidad. En los niños mayores y en los adultos la gravedad oscila entre unas formas asintomáticas a una enfermedad fulminante con insuficiencia cardíaca intratable y muerte.

Los principales agentes causales son los serotipos del coxsackie B, sobretodo los tipos B2 a B5. También puede ser por los coxsackie A4 y A16 y los virus ECHO 9 y 22. Muchos niños y adultos se recuperan sin problemas. La persistencia de alteraciones en el ECG, cardiomegalia, e insuficiencia cardíaca progresiva crónica indica lesión permanente. Su cuadro clínico es similar al de otras miocarditis.

Enfermedad boca-mano-pie. El agente más frecuente es el coxsackie A16, pero además se han identificado ocasionalmente los coxsackie A5, A7, A9, y A10, los coxsackie B2 y B5 y algunos serotipos del ECHO.

Predomina en los niños menores de 5 años, su transmisión es por vía oral y a veces se reportan pequeñas epidemias.

Las manifestaciones clínicas más notables son: odinofagia, dolor en la boca con rechazo de los alimentos, fiebre de 38 a 39°C que dura poco tiempo 24 a 48h, e invariablemente un enantema bucal vesicular. Cada lesión tiene un tamaño de 1 a 3 mm localizados en cualquier parte de la boca respetando la faringe. Las vesículas en número no mayor de 6 se ulceran rápidamente. En el 75 % de los casos se le asocia un exantema en forma de vesículas: asientan sobre una base maculopapulosa; son redondeadas u ovoideas, miden de 1 a 5 mm, no son pruriginosas y su número es muy variable, de 1 a 10 en cada extremidad; se distribuye en forma periférica y se localizan principalmente en las manos y en los pies, en las superficies extensoras o en las palmas y plantas de los pies. En ocasiones, se presentan también en los codos y las rodillas. Las lesiones desaparecen en 1 a 2 semanas sin dejar cicatriz. El pronóstico es benigno, pues solo excepcionalmente se asocia con encefalitis o miocarditis. A diferencia de la varicela, las lesiones vesiculosas no progresan hacia pústulas y costras (Fig. 113.3).



Fig. 113.3. Síndrome mano-pie.

Manifestaciones respiratorias. Son frecuentes las infecciones respiratorias altas. En ocasiones presentan sibilancias, apneas, distrés respiratorio, neumonías, otitis media, bronquiolitis, crup, parotiditis y faringoamigdalitis con exudado.

Gastrointestinales. Son frecuentes pero no forman parte del cuadro dominante. Los síntomas más frecuentes serían: vómitos, diarreas, dolor abdominal.

En prematuros se han reportado: diarreas, enterorragia, neumatosis intestinal y enterocolitis necrotizante en brotes de infecciones en los cuneros. La infección por los EVs ha sido implicada en la causa de la infección intestinal crónica en los pacientes con hipogammaglobulinemia.

Sistema nervioso. Los enterovirus son los agentes causales más frecuentes de la encefalitis virales en los niños vacunados por papera. Es el agente identificado más frecuente en el 90 % de estas infecciones virales del SNC.

La meningitis por los Evs es común en los lactantes menores de 3 meses con 10 al 20 %.

Las manifestaciones neurológicas más frecuentes serían: meningitis, encefalitis, mielitis transversa, ataxia cerebelosa, síndrome de opsoclonomioclonico, hipertensión intracraneal benigna y la encefalitis del tronco cerebral, protuberancia y médula. También el síndrome de Guillain-Barre y las parálisis like poliomiéлитis.

Transplantes de médula ósea. Infecciones severas y prolongadas se presentan en pacientes transplantados con médula ósea o con stem cell. Neumonías severas y prolongadas, diarreas severas y prolongadas e infecciones diseminadas han sido reportadas.

Infecciones en el recién nacido. El recién nacido es muy sensible a las infecciones por los virus coxsackie

y los ECHO. Algunos serotipos son capaces de producir enfermedades sistémicas que pueden ser fulminantes y fatales en el recién nacido. Los serotipos más frecuentes aislados son: los coxsackie B2 a B5, el ECHO 11 y los coxsackie A3, A9 y A16.

Se acepta que la mayoría de estas infecciones son adquiridas de forma vertical a partir de la madre, pero también pueden ser adquiridas horizontalmente como serían las infecciones nosocomiales de forma epidémica.

La mayoría de estas infecciones debutan precozmente entre el 3er. al 7mo. día de nacido; los pretérminos y los varones son los más expuestos.

La infección neonatal generalizada se expresa mediante dos síndromes:

- Miocarditis frecuentemente asociada con encefalitis.
- Síndrome de hipotensión, hemorragia profusa y necrosis hepática masiva por el virus ECHO-11 en más del 50 % de los casos.

Conjuntivitis hemorrágica aguda. Se trata de una infección de la conjuntiva, muy contagiosa, caracterizada por: dolor, edema palpebral, lagrimeo y hemorragias subconjuntivales que remite en una semana en forma espontánea. Predomina en los adultos jóvenes, pero también es frecuente en los niños. Los agentes causales son: el coxsackie A24 y el enterovirus 70.

Se transmite por los dedos de la mano o por fomites directamente a los ojos. Es altamente contagiosa y se disemina con rapidez. El tratamiento es sintomático y los antibióticos no están indicados.

Enterovirus 71. Es el serotipo humano más recientemente descubierto y su principal papel radica en el primer enterovirus no-polio capaz de producir enfermedad parálitica epidémica.

Produce un síndrome parálitico agudo indiferenciable de la poliomiéлитis.

Tiene un comienzo precoz (10 a 30h) después de los primeros síntomas. El 50 % de los casos presentan síntomas evidentes de encefalitis y afectación de los pares craneales. La mortalidad llega a ser del 30 % para las formas paralíticas y 65 % si hay afectación del bulbo.

DIAGNÓSTICO

Las muestras con mayor porcentaje de crecimiento de los enterovirus son las obtenidas en la orofaringe, heces fecales, y tomas rectales directas. También deben obtenerse muestras de cualquier sitio de significado clínico tales como el LCR, hemocultivos, en fase aguda febril y más raramente del material de biopsias.

Las muestras deben ser remitidas al laboratorio en termos con temperaturas de 4°C o 39°F. El aislamiento del virus en cualquier muestra excepto las heces fecales puede ser considerado como específico de la infección viral. Su aislamiento solo en las heces fecales es menos específico, pues algunos pacientes asintomáticos pueden eliminar el virus durante períodos prolongados de 6 a 12 semanas.

El empleo del PCR para identificar la presencia del ARN del EV en el LCR es más sensible que el aislamiento viral.

Además, pueden colectarse muestras de suero para identificar anticuerpos al inicio de la infección y durante la convalecencia (4 semanas después) y congelarlas. La demostración de un aumento (4 veces los valores iniciales) en los títulos de anticuerpos neutralizantes específicos puede usarse para confirmar el diagnóstico.

TRATAMIENTO

No está disponible tratamiento específico para las infecciones por enterovirus.

Actualmente un nuevo agente antiviral, el pleconaril está bajo evaluación clínica. Se trata de un inhibidor de la cápsida viral con actividad antienterovirus. Los resultados reportados señalan que el pleconaril puede disminuir la severidad de los síntomas de la meningitis por enterovirus, reducir la duración de la infección y el tiempo de eliminación del virus.

Los pacientes con meningoencefalitis crónica por el EV en pacientes inmunodeprimidos, la administración de gammaglobulina intravenosa con alto contenido en anticuerpos contra el EV pueden ser beneficiosas.

Gripe (influenza)

La infección por el virus de la influenza (VI) causa un amplio espectro de enfermedades respiratorias que son responsables de una morbilidad y mortalidad significativa en los niños.

CAUSA

El virus de la influenza es un virus grande, de una simple cadena de ARN con un genoma segmentado rodeado por una envoltura lipídica y que pertenece a la familia de los *Orthomyxoviridae*.

Hay 3 tipos de virus de la influenza (A, B, C), dos de ellos: A y B tienen documentadas infecciones en la población humana. El virus tipo-A es el más común y es el responsable de las pandemias mayores del nivel mundial. Infecta puercos, caballos, focas, ballenas y aves, al igual que a los humanos.

El virus A de la influenza se subclasifica por medio de 2 antígenos de superficie, la hemoaglutinina (H) y la neuraminidasa (N). Hasta el momento han sido reconocidos 16 tipos de hemoaglutininas, distintas inmunológicamente (H1 a H16) y 9 tipos de neuraminidasa (N1 a N9) como causantes de epidemias humanas globales. Las cepas H5N1 y la H9N2 aviarias han sido causas de epidemias localizadas en Asia. Los anticuerpos específicos a estos variados antígenos son importantes determinantes de la inmunidad.

EPIDEMIOLOGÍA

El virus de la influenza A tiene una epidemiología compleja que engloba el hospedero animal que sirve como un reservorio de diversas cepas con potencialidad de infectar a los humanos.

La naturaleza segmentaria del genoma del virus de la influenza permite el reordenamiento entre el virus animal y el virus humano cuando la coinfección existe. De esta forma, potencialmente cualquiera de las 16 hemoaglutininas (H) y las 9 neuraminidasas (N) residentes en el reservorio animal pueden ser introducidas en el humano; así el virus A se conduce epidemiológicamente como si tuviera muchos serotipos. Se denominan variaciones antigénicas mayores a los cambios importantes que culminan con la aparición de una nueva hemoaglutinina o neuraminidasa y las variaciones antigénicas menores a los cambios dentro de los mismos subtipos que han recibido el nombre de "desplazamiento" antigénicos. Cualquier cambio menor en el serotipo se llama variación antigénica y los cambios mayores en los serotipos se llaman cambios antigénicos.

Las aves hospederas migratorias pueden ser responsables de la diseminación y extensión de la enfermedad. Recientes ejemplos han ocurrido en Hong Kong con las cepas H5N1 y la H9N2.

El virus B de la influenza, una cepa derivativa infecta solamente a los humanos. Se trata de una cepa simple y muy estable, aunque puede causar epidemias regionales. El impacto no es tan global como el del tipo A, pero puede, en ocasiones, crear un problema de salud serio. No tiene identificado un reservorio animal.

El virus C pertenece a un género diferente, pero pueden causar infecciones esporádicas sobretodo infecciones respiratorias altas (IRA).

Variación antigénica. Los cambios menores dentro de un serotipo se conocen como variaciones antigénicas. Son las responsables de las epidemias anuales que ocurren entre las pandemias. Cepas del virus de la influenza con distintas variantes antigénicas de las cepas A y B emergen y predominan por un período aproximado de 2 a 5 años, pasado este tiempo deben surgir nuevas variantes antigénicas.

La variación antigénica ocurre por una mutación puntual en las proteínas de superficie HA y NA dentro de un subtipo dado del virus A o el virus B. Las mutaciones incluyendo las sustituciones, las deleciones o las inserciones son responsables de la producción de las variantes antigénicas que producen las epidemias. La variación antigénica hace al individuo susceptible a las nuevas cepas, pues este virus así formado es capaz de escapar a la neutralización por el anticuerpo de la cepa previamente circulante.

Cambio antigénico. Los cambios mayores dentro de un serotipo se conocen como cambios antigénicos. Consiste en la emergencia de una nueva cepa del virus de la influenza tipo A en los humanos. Esto ocurre cuando ciertos virus de la influenza de los animales, que normalmente solo infectan a los reservorios de las aves o cisnes y que no están relacionados con el virus circulante, son transmitidos a los humanos.

Los hechos han demostrado que la emergencia de una nueva cepa pandémica del virus, puede ocurrir bien por un reordenamiento genético entre los virus humanos y los virus de los animales, o alternativamente por la transmisión directa de una cepa viral animal a los humanos. Solo el virus A es capaz de presentar cambios antigénicos.

La República Popular China puede ser un epicentro de las pandemias por el virus de la influenza, debido a que las prácticas de su agricultura en el sur del país, exponen a densas poblaciones humanas en estrecha convivencia con cerdos y patos.

El virus tipo B de la influenza tiene menos capacidad de cambios antigénicos mayores y no tiene identificado animales de reservorio.

EPIDEMIOLOGÍA

Las epidemias de influenza en la comunidad típicamente son cortas, ampliamente diseminadas, infectando un segmento sustancial de la población. El comienzo es abrupto, con un pico de 2 a 3 semanas y una duración total de 1 a 2 meses, habitualmente en el invierno.

El primer signo en la comunidad es un aumento en la incidencia de las infecciones respiratorias en los niños que, como regla se afectan hasta el 30 %.

Las secreciones respiratorias en formas de microgotas, por medio de la tos, el habla y los estornudos transmiten la infección individualmente. El contacto mano a mano ha sido señalado y también por intermedio de artículos contaminados por secreciones nasofaríngeas recientes. Los enfermos son más infecciosos las primeras 24h antes de la aparición de los síntomas y durante todo el período sintomático. La eliminación del virus por las fosas nasales usualmente termina a los 7 días del inicio de la infección, pero puede ser más prolongado en los niños pequeños y en los pacientes inmunodeprimidos.

La transmisión es mayor en las familias con niños que asisten a la escuela. Los adultos típicamente adquieren la enfermedad de los niños y hasta el 20 % de los adultos de la comunidad pueden ser infectados, con mayor número de casos en los lugares comunitarios cerrados; guarderías, escuelas e instalaciones militares. Los menores de 1 año tienen una mayor mortalidad.

Cuando un nuevo virus identificado serológicamente como portador de una hemoaglutinina o neuraminidasa nueva y entra en la población existe el potencial de una pandemia con aumento de la morbilidad y mortalidad a escala mundial en una población no inmune. La última pandemia conocida fue en 1918 con 20 millones de muertos.

La diseminación del H5N1 entre la población mundial de pollos, no es un serio peligro para la salud humana, pero con mayor cantidad de pájaros infectados la oportunidad del virus de saltar e infectar al humano aumenta y además, existe la posibilidad de que emerja una mutación que pudiera tener la facultad de transmisión entre humanos.

Recientemente, la influenza aviaria recibió la atención mundial cuando una cepa altamente patógena del subtipo H5N1 que probablemente emergió antes de 1997 en el sureste de China ganó categoría de enzootia en la población de pollos a través del sureste de Asia y de forma no esperada atravesó la barrera de clase transmitiéndose a pájaros y a mamíferos (gatos, cisnes y humanos). La cantidad sustancial de casos en humanos asociados a una enfermedad severa con una mortalidad muy alta creó la preocupación de una nueva pandemia mundial.

Considerando que el H5N1 es un virus antigénicamente nuevo, altamente patógeno en los humanos (se han reportado más de 191 casos en 2007) y que pudiera adquirir la posibilidad de transmitirse eficientemente de humano a humano, la WHO reitera su llamada distribuida a todos los países para que se preparen para la

próxima pandemia, que es llamada como "inevitable y posiblemente inminente" actualizando al mismo tiempo su propio plan WHO-Abril 2005.

PATOGENIA

El virus penetra en las células epiteliales del aparato respiratorio por medio de su receptor funcional y una vez que ambas membranas estrechamente yuxtapuestas se fusionan penetra por endocitosis, hace su propia vía dentro de las vacuolas, donde por un mecanismo de acidificación progresiva se fusiona con la membrana del endosoma y libera el ARN dentro del citoplasma. El ARN es transportado al núcleo donde es transcripto. El nuevo ARN sintetizado retorna al citoplasma, es trasladado dentro de las proteínas, y transportado posteriormente a la membrana celular, donde brota el nuevo virus a través de ella.

Los mecanismos del embalaje del genoma segmentado no son totalmente conocidos. Una hendidura proteolítica (producida por una enzima) de la hemoaglutinina ocurre en algún punto de su ensamble y liberación del virus, que es esencial para una exitosa reinfección y ampliación de la carga viral. En los humanos, este ciclo está limitado al epitelio del aparato respiratorio. En la infección primaria la replicación continúa por 10 a 14 días y para que esta replicación sea satisfactoria en el aparato respiratorio es necesaria la presencia de la enzima proteolítica.

La hendidura efectiva de la hemoaglutinina ha sido demostrada en las secreciones respiratorias, pero el origen celular de la enzima no está definido.

La infección está limitada al epitelio del aparato respiratorio y a las células ciliadas columnares donde produce una acción lítica sobre el epitelio, con pérdida de la función ciliar, disminuye la producción de mucus y descama la capa epitelial. Estos cambios permiten la infección bacteriana invasiva, bien de manera directa a través del epitelio lesionado o como en el caso del oído medio que la infección secundaria se establece por medio de la obstrucción y no adecuado drenaje de la trompa de Eustaquio. La replicación viral se realiza en 4 a 6h, seguida de una invasión rápida local de todo tipo de células que culmina con la necrosis y muerte celular. La infección se extiende localmente en el aparato respiratorio y los síntomas aparecen 18h después de la inoculación. El paciente permanece enfermo por un tiempo entre 2 a 5 días del inicio de los síntomas. Aunque los síntomas sistémicos son el sello de la influenza, el virus raramente se encuentra fuera del aparato respiratorio y la viremia no es la característica de estas infecciones.

Respuesta del organismo. El mecanismo inmune relacionado con el control de la infección primaria y la de proteger de la reinfección no es bien conocido, pero se corresponde con la inducción por la inmunidad celu-

lar de citoquinas que inhiben la replicación del virus como el interferón γ , el FNT α y el IL-6 que se corresponden con la severidad de los estudios clínicos. Como la influenza tiene un período de incubación corto (48 a 72h) y el crecimiento del virus se realiza en la superficie de la mucosa, ambos representan un problema particular para establecer una respuesta inmune protectora.

La reacción del organismo a la infección viral es rápida y compleja. La inmunidad humoral mediada por la IgG y la IgAs actuando directamente contra los antígenos de la HA, aparecen precozmente y juegan un papel importante en la comunidad. El nivel alcanzado por los anticuerpos contra los antígenos de las hemoaglutininas es usado como marcadores de la actividad de la infección y para confirmar la respuesta inmune.

La producción de la IgA por la mucosa se presume que actúa directamente en el mismo sitio de la infección y se piensa que es la respuesta más inmediata y más efectiva que puede ser generada contra la influenza. Desafortunadamente, la acción de la IgA persiste por cortos períodos y la reinfección sintomática del virus ocurre cada 3 a 4 años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gripe se caracteriza por fiebre de inicio brusco acompañada de escalofríos, cefaleas, malestar general, mialgia difusa y tos no productiva. Los síntomas predominantes se pueden localizar en cualquier parte del aparato respiratorio. Posteriormente, aparecen los signos respiratorios como dolor de garganta, congestión nasal, rinitis y tos como los más prominentes. La inyección de las conjuntivas, el dolor abdominal, las náusea y los vómitos también pueden presentarse. En algunos niños, la influenza puede presentarse como una IRA o una enfermedad febril con poca sintomatología respiratoria. En los niños pequeños, la influenza puede producir un cuadro clínico similar a la sepsis y ocasionalmente croup, bronquiolitis y neumonía.

Contrariamente a otras infecciones virales, la influenza se acompaña de manifestaciones sistémicas más importantes. Mucha de esta sintomatología puede ser mediada por la producción en el epitelio de citoquinas y no ser reflejo de una invasión sistémica del virus.

La miositis aguda caracterizada por malestar general en las pantorrillas y rechazo a la deambulación, se puede desarrollar después de varios días de la enfermedad, sobretudo en los casos producidos por el virus B. El síndrome de Reye se asocia en ocasiones con el virus de la influenza tipo-B asociado con los salicilatos.

En los casos no complicados, la fiebre dura de 1 a 4 días, la tos puede persistir por mayor tiempo y algunos casos muestran evidencias de disfunción de las vías aéreas pequeñas que se controla semanas después.

La infección suele estar presente en otros miembros de la familia o en un contacto íntimo.

La influenza es indistinguible frecuentemente de otras infecciones virales (VSR-parainfluenza y adenovirus), pues producen casos similares.

Presentación atípica de la influenza aviaria en los humanos

Casos reportados en niños han desarrollado manifestaciones clínicas no comunes en la influenza clásica.

Las manifestaciones clínicas reportadas han sido: diarrea severa, convulsiones, coma y muerte, por lo que simula una encefalitis; el virus, en estudios posmortem, se ha encontrado en el LCR, heces fecales, nasofaringe y suero. Una hermana fallece con un cuadro similar.

Estos hallazgos sugieren que el cuadro clínico de la influenza aviaria A es mucho más amplio de lo que se pensaba y debe ser reconsiderado e identificado en muertes no explicables o en enfermedades severas de cualquier tipo.

COMPLICACIONES

La otitis media y la neumonía son las complicaciones más frecuentes en los niños. La primera se presenta en el 25 % de los casos confirmados de influenza. La neumonía puede ser producida directamente por el virus y en los casos graves se manifiesta como neumonía aguda hemorrágica (síndrome del distrés respiratorio del adulto). Sin embargo, la forma más frecuente sería por infección secundaria facilitada por las lesiones producidas en el epitelio respiratorio por el virus. Esta forma se presenta sobre todo en los dos extremos de la vida y las bacterias responsables de la infección más frecuentes son el pneumococo y el estafilococo.

Otras complicaciones son miocarditis y el síndrome del *shock* tóxico que se asocia sobre todo con el tipo-B y a la colonización por el estreptococo. También con la colonización del estafilococo.

Los factores de riesgo señalados para las formas graves son las valvulopatías congénitas o adquiridas, miocardiopatías, displasia pulmonar, asma, fibrosis quística y enfermedades neuromusculares, que afectan los músculos accesorios de la respiración.

La influenza en los neonatos ha sido asociada con una morbilidad considerable incluyendo: síndrome parecido a la sepsis, apnea y enfermedades del aparato respiratorio inferior.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la influenza depende de consideraciones clínicas y epidemiológicas. En presencia de una epidemia, el diagnóstico clínico de un niño con gripe se hace con bastante certeza si presenta fiebre,

malestar general y síntomas respiratorios. Este diagnóstico puede ser confirmado por medio de los estudios virales que no se realizan de rutina. Las muestras para estos cultivos deben ser tomadas en las primeras 72h de la enfermedad, pues la eliminación del virus después de este tiempo disminuye marcadamente. Las secreciones nasales obtenidas por medio de isopo o aspiración deben ser colocadas en un medio de transporte adecuado para su cultivo. Después de su inoculación dentro de huevos o en cultivos de células, el virus es aislado entre 2 a 6 días.

Tests de diagnóstico rápido (entre 10 a 20 min) para la identificación de los virus A y B en las muestras nasofaríngeas, están disponibles comercialmente, pero su especificidad y sensibilidad son variables. El empleo de este test rápido en los servicios de urgencia de los hospitales de niños, ha disminuido notablemente el mal uso de los antibióticos y un aumento en el uso adecuado de la terapia antiviral.

El diagnóstico serológico puede ser establecido retrospectivamente por un cambio significativo en los títulos de los anticuerpos, en las muestras serológicas tomadas en los inicios y en la convalecencia de la enfermedad, utilizando los tests de fijación del complemento, la inhibición de la hemoaglutinación o las pruebas de inmuno-ensayo enzimáticas.

TRATAMIENTO

Los primeros agentes antivirales aprobados para su empleo en el tratamiento de la influenza fueron la amantadina y la rimantidina con la recomendación de que se emplearan al inicio de la infección. Recientemente se han introducido nuevos medicamentos antivirales para esta enfermedad, como los inhibidores de la neuraminidasa que también deben administrarse en los dos primeros días de la infección.

Amantadina y rimantidina. La administración de estos agentes antivirales en el tratamiento de la influenza en el niño, en las primeras 48h de la infección, disminuye la severidad de la infección por el virus A, pero no son efectivos contra el virus B (Cuadro 113.1).

Cuadro 113.1. Dosis recomendadas de amantadina y rimantidina para el tratamiento y profilaxis de la influenza tipo A.

Niños de 1 a 9 años:	5 mg/kg/día en una o en dos dosis dividida. Dosis máxima 150 mg/día.
Niños de 10 años o mayores:	<40 kg: 5 mg/kg/día en una dosis o dividida en dosis. >40 kg: 200 mg/día en una dosis o dividida en dos.

PROFILAXIS

Las dosis son las mismas que se usan en el tratamiento. Una alternativa igualmente aceptable es la de 100 mg/día para niños >20 kg y adultos.

Para ambos regímenes, la dosis diaria total puede ser administrada en una dosis o dividida en dos.

Dos nuevos productos han sido aprobados para el tratamiento de la influenza tipo A y B. Se trata de inhibidores de la neuraminidasa que disminuyen la salida del virus de las células infectadas. Estos productos son el zanamivir y el oseltamivir.

El zanamivir es aprobado para personas mayores de 12 años. La vía de administración es por inhalación dos veces al día durante 5 días.

El oseltamivir es aprobado para mayores de 18 años y la dosis es de 75 mg dos veces al día, 5 días.

El tratamiento de la influenza debe ser considerado en las siguientes situaciones:

- Pacientes en los que la atenuación de los síntomas clínicos puede ser beneficiosa: pacientes de alto riesgo para las infecciones severas o complicadas.
- Niños saludables con infecciones severas.
- Personas con situaciones muy particulares (exámenes escolares o competencias atléticas).
- Aunque el virus de la influenza A puede hacerse resistente a ambas drogas durante el tratamiento, esto no parece afectar los beneficios clínicos.
- Si el tratamiento está indicado, este debe ser administrado lo más rápido posible después del inicio de los síntomas y en los pacientes inmunocompetentes debe ser mantenido entre 2 a 5 días o por lo menos 24 a 48h después que el paciente esté asintomático. Los pacientes inmunocomprometidos deben recibir un tratamiento más prolongado.

La amantadina y la rimantadina, pero especialmente la amantadina puede presentar manifestaciones tóxicas sobre todo síntomas del SNC, que regresan con la suspensión de la droga. Un aumento en la incidencia de las convulsiones ha sido reportado en niños epilépticos que recibieron tratamiento con esta droga y en menor grado en los niños tratados con rimantadina.

El papel del zanamivir en el tratamiento de los niños con influenza requiere evaluación. El oseltamivir no está aprobado para su uso en niños. Los niños y los adolescentes con influenza no deben recibir salicilatos, pues aumentan los riesgos del síndrome de Reye.

MEDIDAS DE CONTROL

Vacuna. La vacuna de la influenza inactivada es inmunogénica y con pocos efectos secundarios. La vacuna multivalente contiene tres cepas de virus (usualmente los tipos A y B) con una composición que cambia periódicamente, anticipándose a la cepa prevalente que

se piensa debe circular en el próximo invierno. En los niños menores de 13 años debe administrarse el subvirion o la vacuna purificada de los antígenos de superficie conocida como la "vacuna dividida". La vacuna total está asociada con mayor grado de efectos adversos, que la vacuna dividida en los niños, pero no en los adolescentes y en los adultos.

Una nueva vacuna trivalente del virus atenuado por vía intranasal se ha ensayado con éxito y se ha demostrado que es tan buena o mejor que la vacuna tradicional. Estimula tanto la inmunidad celular como la humoral. Tiene una efectividad del 86 %.

Vacuna para la influenza. Esquema. Dosis por edad.

Edad	Dosis recomendada*	Dosis en ML**	Número de dosis
6 - 36 meses:	Virus dividido solamente	0,25	1-2***
3 - 8 años:	Virus dividido solamente	0,5	1-2***
9 - 12 años:	Virus dividido solamente	0,5	1
+ de 12 años:	Virus total	0,5	1

* La vacuna con virus dividido también se llama subvirion o vacuna purificada de los antígenos purificados.

** La vacuna es administrada intramuscularmente.

*** Deben administrarse dos dosis con un mes de intervalo en los niños que reciban la vacuna por primera vez.

Recomendaciones. La vacuna de la influenza puede ser administrada a todos los niños mayores de 6 meses. Deben ser priorizados los pacientes de alto riesgo.

Grupos de riesgo en los niños y adolescentes.

- Los niños asmáticos y con otras enfermedades respiratorias crónicas (FQ)
- Enfermedades cardíacas.
- Enfermedades o tratamientos que causen inmunodepresión.
- Anemia a células falciformes y otras hemoglobinopatías.
- Enfermedades que requieren un uso prolongado de aspirina (artritis reumatoide, enfermedad de Kawasaki) pues aumenta los riesgos del síndrome de Reye.
- Enfermedad renal crónica.
- Enfermedades metabólicas crónicas incluyendo la diabetes mellitus.
- El embarazo, durante el segundo o tercer trimestre.

Hantavirus

En junio de 1993 se identificó a un *Hantavirus* (HV) como el agente causal de un brote de enfermedad respiratoria grave en el suroeste de Estados Unidos. Actualmente es conocido como síndrome pulmonar por

hantavirus (SPH). La infección por hantavirus en seres humanos ha sido también relacionada con la fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR).

CAUSA

El HV es un virus ARN de la familia de los *Bunyaviridae* que en los humanos es el agente causal del SPH y del FHSR. Se trata de un virus ARN cubierto por una membrana lipídica y compuesto de 3 segmentos únicos.

Dentro del grupo de hantavirus asociados con el SPH están: el virus sin nombre (VSN), el Bayou y el de New York. Los virus asociados con el FHSR son: el Hantaan, Porogio y el Belgrado y producen cuadros más severos y tienen una mayor mortalidad que el virus de Puumala (nefropatía epidémica) y el virus de Seoul.

EPIDEMIOLOGÍA

Las personas infectadas están entre 12 a 70 años, pero el 60 % de los pacientes tienen entre 20 y 39 años (edad laboral) y las dos terceras partes son varones. Se reportan casos muy raros en los menores de 12 años.

Las infecciones por el hantavirus no se transmiten de persona a persona. Evidencias de transmisión han sido reportados en brotes en Argentina. Los roedores que son los hospederos naturales del hantavirus adquieren una infección crónica de por vida, asintomática, con viremia persistente, viruria y virus en la saliva. Estos roedores infectados (frecuentemente por mordidas entre ellos) excretan el virus en la saliva, la orina y las heces fecales. Los humanos adquieren la infección a través del contacto directo con los roedores infectados, con los excrementos, los nidos o por la inhalación de partículas de virus aerosolizadas de la orina de los roedores, excremento o saliva. Raramente la infección puede ser adquirida por la mordedura de los roedores o la contaminación de la piel dañada, por las excretas. También se ha sugerido que la transmisión puede ocurrir por los alimentos directamente contaminados y por los artículos del hogar contaminados por las excretas de los roedores.

Los roedores responsables de la infección por el hantavirus varía geográficamente. En Estados Unidos los más frecuentes son: el *Peromyscus maniculatus* (ratón ciervo) y el *Sigmodon hispidus* (rata del algodón). En Rusia, Corea y China el *Apodemus agrarius* (ratón de campo).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico de la infección por hantavirus se manifiesta en dos grandes síndromes: síndrome pulmonar

por hantavirus (SPH) y fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR).

Síndrome pulmonar por hantavirus

Es una nueva forma de infección por hantavirus que fue descrita en 1993.

El período prodrómico que dura entre 3 y 7 días se caracteriza por fiebre, escalofríos, cefaleas, mialgias en los hombros, espalda y las extremidades, asociadas con náuseas, vómitos y diarreas. Toda esta sintomatología es de aparición súbita.

Los síntomas y signos del aparato respiratorio no ocurren al inicio de la enfermedad sino cuando aparece el edema pulmonar y la hipoxia severa que comienzan bruscamente y evolucionan en unas pocas horas. En los casos severos se presenta una hipotensión persistente causada por disfunción miocárdica

La presencia de edema pulmonar alveolar e intersticial acompañado de derrame pleural es el resultado de un escape capilar difuso pulmonar y el virus ha sido identificado en los capilares pulmonares indicando que el edema pulmonar es por acción directa del virus en el capilar. Su severidad depende de la carga viral. Este progresa rápidamente y se asocia con trombocitopenia, rhabdomyolisis y evoluciona hacia la muerte en el 60 % de los casos por el síndrome de distrés respiratorio del adulto y el *shock*.

Los indicadores de mal pronóstico serían: persistencia de la hipotensión, marcada hemoconcentración y la aparición brusca de acidosis láctica con una cifra de lactato en el suero mayor de 4 mmol/L (36 mg/dl).

La patogenia del SPH se caracteriza por edema pulmonar súbito y catastrófico resultando en anoxia y falla cardíaca aguda. El virus es detectado en los capilares pulmonares y esto sugiere que el edema pulmonar es la consecuencia directa del daño capilar inducido directamente por el virus.

Fiebre hemorrágica con síndrome renal

Las manifestaciones varían de formas asintomáticas a la fiebre hemorrágica fulminante y muerte.

La forma moderada de la infección es la nefropatía epidémica que se presenta en Europa producida por el virus puumala.

La FHSR es una enfermedad compleja, multifacética caracterizada por inestabilidad vascular y grados variables de insuficiencia renal. Comienza con fiebre, conjuntivitis y dolor abdominal y lumbar, seguido de hipotensión, oliguria y posteriormente poliuria.

Son comunes las manifestaciones hemorrágicas y las petequias. La insuficiencia renal aguda y el *shock* suelen presentarse, todo esto asociado con trombocitopenia.

La fase oligúrica dura de 3 a 7 días y los síntomas principales son: oliguria y aún anuria, hipertensión y hemorragias severas (epíxtesis, sangramientos digestivos, urogenitales y en el SNC).

La fase diurética puede durar días o semanas y se caracteriza por una poliuria (3 a 6 L/ 24h).

La fase de convalecencia puede durar meses, hasta que el paciente gradualmente regrese a la normalidad.

Los pacientes que sobreviven tienen una recuperación completa con la excepción del SNC en caso de hemorragia cerebral.

FISIOPATOLOGÍA

El virus probablemente penetra por la vía respiratoria y puede ser detectado en la sangre en los primeros 7 días de la enfermedad. El virus también está presente en los polinucleares en sangre periférica entre los días 4 y 11 de la infección. La célula diana es el endotelio capilar presumiblemente como consecuencia de la replicación del virus y el depósito de inmunocomplejos, esto produce vasodilatación y salida del plasma y las células sanguíneas a los tejidos circulantes. Los pacientes que fallecen en la fase tardía acompañada de hipotensión y oliguria, frecuentemente presentan ascitis y acúmulo de líquido en los espacios retroperitoneales

En las formas severas, fatales de la FHSR se describe una tríada de necrosis hemorrágica localizada en: médula renal, hipófisis anterior y aurícula derecha. Los riñones presentan dilatación de los túbulos y degeneración.

La trombocitopenia y la supervivencia disminuida de las plaquetas son aparentemente debidas al depósito de inmunocomplejos. Esto asociado con el consumo de los factores de la coagulación lleva hacia una diatesis hemorrágica. Evidencias de coagulación intravascular

diseminada están presentes en todos los pacientes severamente afectados alrededor del 4to. día.

DIAGNÓSTICO

En el hemograma se observa un aumento de los neutrófilos, con granulocitos inmaduros y más del 10 % de inmunoblastos (células con citoplasma basófilo, nucleolos prominentes y aumento de la relación nucleocitoplasma), trombocitopenia y valores elevados en el hematocrito (Fig. 113.4).

El diagnóstico específico de la infección depende del aislamiento del virus, su genoma, antígeno y/o los anticuerpos antihantavirus.

El ARN viral se ha detectado en las células mononucleares periféricas y en otras muestras clínicas desde los primeros días de la infección hasta los días 10 al 21 del inicio de las manifestaciones clínicas. Se desconoce la duración de la viremia.

Los anticuerpos específicos IgG y IgM están presente cuando comienzan los síntomas cardiovasculares en el SPH. Está disponible un test rápido por inmunoblot, que solamente requiere de 5h con mínimo equipamiento, que permite realizar un diagnóstico precoz. El cultivo del virus solo está disponible en los laboratorios de investigación. Los test de inmunoensayo enzimático (ELISA) y el Western-Blot, tienen un alto grado de especificidad para la detección de la IgG y la IgM.

TRATAMIENTO

Los pacientes con sospecha de presentar un SPH o un FHSR deben rápidamente ser trasladados a un servicio de terapia intensiva. El manejo del edema pulmonar, la severa hipoxemia y la hipotensión en los inicios es complejo y necesita de personal especializado. La diálisis peritoneal y la hemodiálisis han contribuido a disminuir la mortalidad en las formas severas de la FHSR.

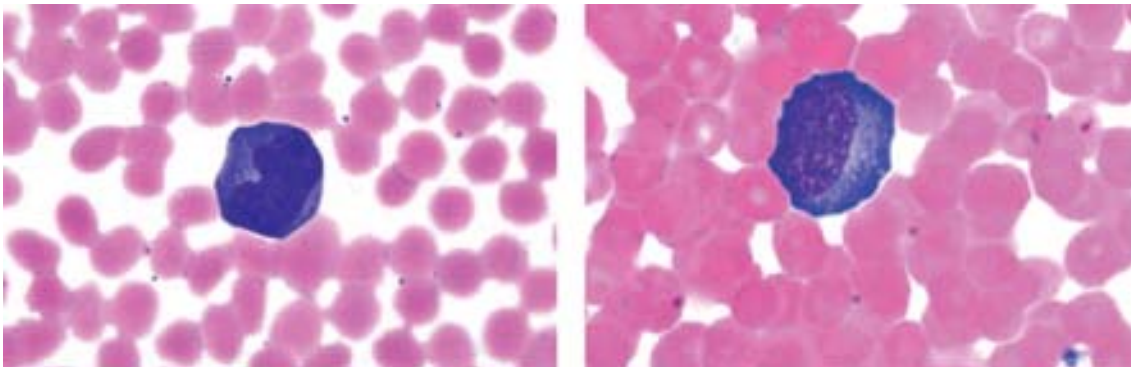


Fig. 113.4. Inmunoblastos típicos de la infección por hantavirus.

La oxigenación extracorpórea transmembrana puede ser de importancia en el tratamiento de casos severos de SPH.

El agente antiviral ribavirin intravenoso ha demostrado por medio de estudios controlados que reduce la mortalidad del FHSR. No es efectivo en el SPH.

Las medidas preventivas deben ser dirigidas principalmente a eliminar el contacto entre el hombre y los roedores. No se dispone de una vacuna efectiva.

Virus del herpes

Enfermedades asociadas al virus herpes de acuerdo con su familia:

Virus herpes simple tipo-1 (VHS)

- Gingivoestomatitis herpética primaria.
- Panadizo herpético.
- Lesiones cutáneas.
- Eczema herpético.
- Keratoconjuntivitis herpética.
- Herpes labial.
- Encefalitis herpética.

Virus herpes simple tipo 2 (VHS-2)

- Herpes genital.
- Herpes neonatal.

Virus varicela/zoster (VVZ)

- Varicela
- Herpes zoster.
- Neuralgia posherpética.
- Síndrome de Reye.

Virus citomegálico (VCM)

- Infección del recién nacido.
- Mononucleosis con anticuerpos heterófilos negativos.

Virus Epstein-Barr (VEB)

- Mononucleosis infecciosa.
- Carcinoma nasofaríngeo.
- Linfomas de Burkitt's.
- Linfomas de las células B.

Virus Herpes 6 (VH-6)

- Exantema súbito.
- Síndrome febril asociado a las convulsiones o no.
- Meningoencefalitis.

Virus Herpes 7 (VH-7)

- Exantema súbito.
- Pitiriasis rosea.

Virus herpes 8 (VH-8)

- Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma de cavidades.
- Enfermedad de Castelman.

La clasificación en 8 grupos ha sido realizada por diferencias en la arquitectura del virión y la composición del genoma. Todos los virus herpes humanos son ubicuos, transmitidos por contacto directo y se manifiestan por una infección primaria, una infección latente que sigue a la primaria, seguida de una reactivación localizada con inmunidad celular intacta.

Los virus herpes son adquiridos durante la niñez y, en menor grado, durante los inicios de la adolescencia. La seropositividad se relaciona con el aumento de la edad y estado socioeconómico bajo. La transmisión aumenta cuando se incrementan las condiciones de hacinamiento. Todos los virus herpes han sido detectados en la saliva en algún estadio de la infección. Las manifestaciones clínicas son diversas, como lo es también su sitio de latencia. Los VHS tipo 1 y 2 tienen su período de latencia localizado en los ganglios sensoriales. Los VEB, VH 6 y 7 infectan y persisten en los linfocitos. El VCM tiene una afinidad por las células mononucleares, células endoteliales y es menor en los tejidos de las glándulas salivares.

La inmunidad mediada por células juega un papel crítico en la recuperación de la infección por el virus herpes y puede, a su vez, establecer un papel en el desarrollo de las recurrencias.

Virus herpes simples (VHS)

Es una infección habitualmente benigna, producida por los virus herpes tipos 1 y 2, caracterizada por una variedad de manifestaciones clínicas, con toma de piel, mucosas, ojos, aparato genital, SNC; y en pacientes inmunodeprimidos, infecciones sistémicas severas.

Tiene un período de infección primaria (habitualmente asintomática) seguida de una fase de latencia de duración variable y una tendencia a presentar recaídas localizadas.

CAUSA

El VHS es un virus de doble cadena de ADN, que es miembro de la familia del *Herpesviridae*. Esta familia se clasifica en 3 subfamilias: la *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae* y la *Gammaherpesvirinae*. El VH-1 y el VH-2 pertenecen a la subfamilia *Alphaherpesvirinae* y al genus *Simplexvirus*.

El virión tiene 4 componentes: El core que contiene el ADN viral. La capsida que envuelve al ADN y consta de 262 capsómeros y le da una simetría icosaédrica al virus, una capa excéntrica de proteínas llamada tegumento adherida a la capsida y una envoltura formada como una bicapa compuesta de poliaminas, lípidos y glicoproteínas. Estas últimas le confieren las propiedades antigénicas distintivas de cada tipo de virus.

Las glicoproteínas estructurales se enumeran de la letra B a la L, algunas de ellas son tipo específicas (gB), algunas críticas para la interacción virus-célula (gB-gD-g-H y g-L) y otras como receptoras para el complemento (gC) o de la porción Fc de las inmunoglobulinas.

Algunas de estas glicoproteínas son inmunogénicas y se usan en los test serológicos tipo específicos (gG) o como candidatas a vacunas (gB o gD).

En general, los virus del género Simplexvirus se caracterizan por su ciclo de replicación corto, su habilidad para destruir las células infectadas, establecer infecciones latentes y replicarse en el SNC.

La secuencia de homología entre el VHS-1 y el 2 es aproximadamente del 50 %.

Las infecciones por el VHS-1 usualmente toman la cara y la piel por encima de la cintura; sin embargo, el número de infecciones genitales por este virus está en aumento. Las infecciones por el VHS-2 usualmente toman los genitales y la piel por debajo de la cintura en los adolescentes y adultos sexualmente activos. Es el agente causal más común de la infección neonatal.

La infección por el VHS se caracteriza por una fase aguda con replicación rápida en el sitio de contacto. El virus se siembra e infecta los ganglios regionales nerviosos y establece la infección latente. Durante la infección latente, el ADN viral y el ARN transcrito son detectables; sin embargo, no se producen proteínas virales.

EPIDEMIOLOGÍA

Neonatal. La incidencia de la infección neonatal se estima con un rango de 1/3 000 a 1/20 000 nacidos vivos. Es más frecuente en los prematuros. Su transmisión ocurre durante el nacimiento a través del canal del parto infectado (85 %), por una infección intraútero (5 %) o una infección posneonatal (10 %). El 75 % de las infecciones son causadas por el VH-2 y el 25 % por el VH-1, más raramente por ambos virus. Las infecciones intrauterinas como causa de malformaciones congénitas han sido implicadas en raros casos.

El riesgo de adquirir la infección en el momento del parto de una madre con infección primaria en sus genitales es del 33 al 50 %, mientras que en caso de

reinfección es mucho menor de 0 a 5%. El diagnóstico entre infección primaria y reinfección, por la clínica, es casi imposible.

Período posneonatal. El VHS se transmite por personas sintomáticas o asintomáticas, con infecciones primarias o recurrentes. La infección por el VH-1 usualmente se produce del contacto directo con las secreciones orales infectadas o con las lesiones. La infección por el VH-2 se produce por contacto directo con las secreciones genitales infectadas o lesiones mediante la actividad sexual.

Infecciones genitales por el VH-1 en los niños puede ser el resultado de la autoinoculación del virus de la boca, mientras que el abuso sexual siempre debe ser considerado en los niños prepúberales con infecciones genitales por el VH-2. Los virus aislados de los genitales en los niños deben ser tipados para diferenciar el tipo-1 del tipo-2.

Normalmente, el VH-1 se adquiere durante los primeros años en grupos con bajo nivel socioeconómico. Los pacientes con gingivostomatitis o herpes genital eliminan el virus por una semana y a veces por varias. Los pacientes con infecciones recurrentes lo eliminan por períodos más cortos, 2 ó 3 días.

Las infecciones asintomáticas reactivadas en personas infectadas son frecuentes y persisten de por vida.

La infección genital por el VH-2 usualmente se produce por contacto sexual, mientras que la infección genital por el VH-1 resulta del contacto oral-genital. La infección genital por el VH-2 recurre más frecuentemente que la infección por el VH-1.

FISIOPATOLOGÍA

La infección primaria por el VHS ocurre por contacto directo del virus con la superficie de las mucosas o con la piel escoriada; sucede así una replicación viral en el sitio de la infección. Esta se puede manifestar en el niño por una gingivostomatitis, luego la capsida del virus se desenvuelve y es conducido por las fibras nerviosas sensoriales a través de un sistema rápido de transporte retrógrado y se establece en la raíz del ganglio dorsal (sacro o germinal según el tipo de infección) donde después de varias repeticiones virales acompañadas de una respuesta inmune que evita la muerte celular, el genoma del virus se establece en el ganglio en estado de latencia de por vida.

Se le reconocen a los herpes virus simples 3 tipos de infecciones: la infección primaria, la primera infección no primaria y la infección recurrente.

La infección primaria. Es la primera experiencia con el VHS y, por lo tanto, es seronegativa en los pacientes susceptibles y en la mayoría de los casos se

manifiesta como una infección asintomática (subclínica), otras veces presentan lesiones locales superficiales acompañadas de distintos grados de manifestaciones sistémicas. En los neonatos, niños malnutridos severos y en los inmunocomprometidos, una forma sistémica de infección puede ocurrir sin lesiones superficiales. En los casos no fatales se desarrolla una respuesta de la inmunidad celular y aparecen los anticuerpos circulantes.

La 1ra. infección no primaria. Es la infección que se presenta en pacientes con inmunidad para un tipo de uno de los 2 virus herpes (infección previa con el VHS tipo 1), pero la infección actual se produce por el VHS tipo 2. Estas infecciones son menos severas que las primarias.

En las embarazadas próximas a parir, la 1ra. infección no primaria puede producir una forma infecciosa severa en el RN debido a la ausencia anticuerpos tipo específicos.

La infección recurrente. Representa una reactivación de una infección latente en un paciente inmune con anticuerpos específicos circulantes. La reactivación sigue a muchos estímulos no específicos, como son los cambios ambientales y en el medio endógeno: fiebre, menstruación y el estrés físico o emocional.

Los pacientes inmunocomprometidos, sobre todo aquellos que presentan disfunción de la inmunidad celular y de los linfocitos NK las lesiones pueden ser progresivas.

La reactivación viral puede presentarse sin manifestaciones clínicas presentando solo eliminación viral asintomática.

Los cambios patogénicos varían de acuerdo con el tejido infectado. En general, la lesión específica se caracteriza por la presencia de los cuerpos de inclusión citoplasmáticos, que no son más que masas homogéneas colocadas en medio de los núcleos severamente desorganizados, en los cuales la cromatina margina a la membrana nuclear. Alrededor de la lesión específica están presentes evidencias de reacción inflamatoria aguda.

En la piel y las mucosas la lesión típica es una vesícula unilobar, tensa en la piel, y células epiteliales balonadas que contienen inclusiones intranucleares, que pueden observarse sobretodo en las márgenes de las vesículas. El contenido de líquido de las vesículas está constituido por células epiteliales infectadas incluyendo células gigantes multinucleadas y leucocitos. En el corium no hay necrosis, pero los capilares están dilatados y presentan infiltrados de células mononucleares y polinucleares.

En las mucosas, debido a la maceración, se presenta una salida precoz del líquido de las vesículas, que

las colapsa, sobre todo las llenas de fibrina. Las células edematosas forman una cubierta gris sobre la lesión ulcerosa.

En los pacientes con buena respuesta inmune las lesiones pueden ser localizadas en la piel y las mucosas.

La diseminación hematógena del virus se presenta principalmente en los RN malnutridos severos, en las enfermedades de la piel (eczema), y en las disfunciones inmunes de las células T. En estos casos, el virus se disemina a partir del sitio de entrada y llega a los órganos susceptibles. El virus prolifera en estos órganos y se presenta una virosis secundaria con evidencias marcadas de destrucción celular.

Es posible que en un grupo de casos tenga una vía de transmisión neurogénica del virus al cerebro (se excluyen los neonatos).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Gran parte de las manifestaciones clínicas de la infección primaria por el VHS son asintomáticas.

Gingivoestomatitis. Es la forma clínica más frecuente en los niños después del período neonatal causada por el VH-1. Se caracteriza por encías tumefactas, eritematosas, dolorosas y la presencia de múltiples vesículas en la mucosa bucal, labial, encías, velo del paladar y los labios. Esta lesión inicial es raramente observada por su rápida ruptura y aparición de las lesiones ulcerosas de tamaño variable entre 2 y 10 mm de diámetro. Son múltiples, dolorosas y cubiertas en ocasiones por una membrana amarillo-grisácea que sangran con facilidad. Estas lesiones se localizan preferentemente en las encías y la lengua, aunque afectan cualquier sitio de la mucosa oral y el istmo de las fauces y se extienden, en ocasiones, hacia los labios y regiones peribucales. Como síntomas asociados se señalan: salivación, rechazo a los alimentos y halitosis, acompañado de fiebre elevada.

Otras veces el inicio es insidioso dado por fiebre e irritabilidad 1 a 2 días antes de la aparición de las lesiones típicas.

Las adenopatías regionales son frecuentes.

Las lesiones ulcerosas pueden coalescer y formar grandes erosiones mucosas. La disfagia puede asociarse con deshidratación.

Las lesiones no se asocian a cicatrices y las complicaciones multiorgánicas son raras. Muchos niños se recuperan espontáneamente en 10 a 20 días (Fig. 113.5).

Faringitis herpética. En algunos casos raros sobretodo en los adolescentes especialmente en la edad escolar, las úlceras se desarrollan en las amígdalas y sus pilares con un exudado gris, que se confunden con amigdalitis aguda posestreptococcica, la infección por

VEB o con la herpágina, sin embargo, la faringitis herpética raramente cursa aislada y la presencia de lesiones en otras localizaciones de la mucosa oral establecen el diagnóstico. Es más frecuente en las infecciones por el VHS-2 por la frecuencia del sexo urogenital tanto en heterosexuales como en los homosexuales.



Fig. 113.5. Estomatitis herpética.

Lesiones digestivas. La más frecuente en pacientes no inmunocomprometidos es la esofagitis, que se manifiesta por odinofagia, dolor retroesternal o subxifoideo y rechazo a los alimentos. Las lesiones de la piel pueden estar ausentes. En la esofagoscopia se observan úlceras con exudado fibrinoide o más raramente sanguinolento. Cura en 5 a 7 días sin terapia específica. La infección ano-rectal puede ser identificada en los homosexuales y raramente la hepatitis habitualmente severa asociada a fiebre alta, leucopenia y trombocitopenia.

Lesiones oculares. La conjuntivitis y la queratoconjuntivitis se pueden presentar como manifestaciones de la infección primaria o recurrente de la infección. La conjuntiva se presenta tumefacta y congestiva, con escaso o ningún exudado purulento. En la infección primaria, el ganglio preauricular está aumentado y doloroso. Las lesiones corneales pueden ser superficiales o profundas. Su diagnóstico se sospecha por la presencia de vesículas herpéticas en los labios o párpados y se confirma por el aislamiento del virus.

Las cataratas, uveítis y coriorretinitis han sido descritas en niños recién nacidos.

Lesiones de piel y mucosas. Su localización más frecuente es en la región peribucal acompañada de estomatitis o no y tienen una duración de 7 a 10 días, sin secuelas locales (cicatrices), excepto después de repetidos ataques o infección secundaria. La lesión tiende a recurrir en el mismo lugar, particularmente en las uniones muco-cutáneas. Pero también puede localizarse

en otros lugares. La lesión primaria puede presentarse en forma de erupción vesicular generalizada, en la cual las lesiones son pequeñas y pueden continuar apareciendo durante 2 a 3 semanas. Si las manifestaciones sistémicas son moderadas, debe ser diferenciada de la varicela.

Lesiones por inoculación del virus. En contraste con la mucosa urogenital, la epidermis intacta es relativamente resistente a la infección por el VHS. Uno de los sitios más frecuentes de inoculación son los dedos y la lesión más frecuente es el panadizo herpético. Estas lesiones de la mano se producen en dos grupos de edades: en los niños pequeños por autoinoculación cuando se chupa el dedo en presencia de estomatitis y en las mujeres con infección genital recurrente por el VH-2 y una historia de herpes genital.

Primoinfección por el VHS-2

Herpes virus genital. El VH-2 es el responsable de la mayoría de las infecciones genitales herpéticas en los adolescentes y los adultos jóvenes. Se transmite por contacto sexual.

El sello de la infección genital primaria es la aparición de múltiples vesículas dolorosas agrupadas en una superficie inflamada. Estas lesiones rápidamente se rompen y se convierten en costras. En ocasiones, se asocian con prurito, disúria, secreciones vaginales y adenopatías regionales dolorosas.

En los hombres, las lesiones pueden aparecer en el prepucio y el glande. En ambos sexos, la infección puede presentarse en otras localizaciones tanto genitales como perianales.

La curación completa de las lesiones no ocurre hasta un promedio de 19 días, siendo más corto en los varones (Fig. 113.6).



Fig. 113.6. Lesiones de la infección por el herpes virus en los genitales.

Recurrencias de la infección por el VHS-1

Se localizan en la piel de la cara y los labios como lesiones papulovesiculosas de moderada intensidad, vulgarmente conocidas como mal de garganta o vesículas por fiebre y ocasionalmente como úlceras orales. Estas lesiones se presentan entre el 16 y el 45 % de los adultos, el 25 % de los cuales presentan más de 2 recurrencias en un año.

En resumen, el herpes labial y la estomatitis herpética recurrentes se caracterizan por la aparición de un número variable de lesiones vesiculosas superficiales sobre una base eritematosa, que evolucionan hacia la formación de úlceras y costras típicas que curan en unos días. Estas lesiones semejantes a la infección primaria son igualmente dolorosas, pero mejor toleradas y de evolución más rápida y corta. Raramente pueden presentarse recurrencias del herpes corneal.

Las reactivaciones pueden precipitarse por distintos tipos de estrés: fiebre, alteraciones fisiológicas o enfermedades intercurrentes. Los pacientes inmunocomprometidos presentan formas severas.

Recurrencias de la infección por VHS-2

La recurrencias del herpes genital y el primer episodio de lesiones genitales por el VHS en pacientes con antecedentes de infección primaria orolabial o genital oculta, son usualmente moderadas y más breves que la infección primaria. Aproximadamente el 98 % de las recurrencias de las lesiones genitales son producidas por el VH-2, debido a que las recurrencias por este virus son más rápidas y precoces que las del VH-1 en esta localización genital.

La invasión extragenital por el VHS genital es común; ocurre en el 26 % de las mujeres y en el 10 % de los varones. Los que presentan faringitis por este virus se debe a contacto orogenital. La cervicitis erosiva es frecuente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS NEONATALES

Un gran número de casos de infección perinatal, ocurre por medio de la infección durante el parto y en el 75 al 80 % son producidas por el HVS tipo-2.

En el momento del parto, del 0,2 al 0,4 % de las mujeres eliminan el virus por su aparato genital y este porcentaje aumenta del 1 al 2 % si está presente una historia de infección por herpes genital en la mujer.

La clasificación de la enfermedad genital determina el rate de ataque del RN nacido por vía vaginal en una gestante que elimina el virus.

La infección materna primaria o mediante el 1er episodio de herpes genital (no presencia de anticuerpos al virus que se elimina) tiene un alto rate de ataque (33 al 50 %).

La infección materna recurrente tiene un rate de ataque del 1 al 3 %. Solo del 15 al 20 % de las mujeres que paren un RN infectado, tienen una historia de infección, y aproximadamente solo el 25 % tienen algún síntoma relevante en el momento del parto.

De las 3 categorías mayores, la infección de la piel, ojos o boca y también las formas diseminadas, ocurren como promedio a los 11 días del posparto, mientras que las localizadas al SNC se presentan como promedio a los 17 días.

El sello de infección neonatal (vesícula -úlceras) está presente solo entre el 30 y el 40 % al inicio de la infección y una tercera parte nunca los presentan.

La infección en los recién nacidos se presenta por las siguientes categorías mayores:

- Enfermedad diseminada con toma multiorgánica, preferentemente el hígado y los pulmones (25 % de los casos).
- Enfermedad localizada en el SNC (35 % de los casos).
- Enfermedad localizada en la piel, ojos y boca (40 % de los casos).

Debe señalarse que se pueden presentar formas mezcladas de distintas categorías. En muchos casos de formas diseminadas o con toma del SNC, las lesiones en la piel no se desarrollan o se presentan tardíamente. En ausencias de estas, el diagnóstico de infección neonatal por el VHS es difícil. La forma diseminada debe ser considerada en los neonatos con síndrome de sepsis, disfunción hepática severa y cultivos bacterianos negativos. También debe tenerse presente en el diagnóstico diferencial como el agente causal en neonatos febriles, con irritabilidad y LCR anormal, especialmente se presentan convulsiones. La infección asintomática es muy rara, si es que existe en los neonatos.

La infección herpética neonatal es casi siempre severa con alto grado de mortalidad y morbilidad, aún cuando se haya administrado terapia antiviral.

Lesiones recurrentes en la piel y secuelas del SNC son frecuentes durante los primeros 6 meses de vida. No se reportan neonatos fallecidos por infecciones locales. Cuando se toma el SNC, la mortalidad es del 15 % y en las formas sistémicas es del 57 %. Otros predictores

de mortalidad incluyen: prematuridad, neumonitis, coagulación intravascular diseminada y coma. Las secuelas más importantes son: retardo psicomotor, espasticidad, ceguera y trastornos del aprendizaje.

Los síntomas iniciales se presentan en cualquier momento entre el nacimiento y las primeras 4 semanas de vida. La forma diseminada tiene el comienzo más precoz (primera semana). La infección del SNC se presenta entre la 2da. o 3ra. semana.

Eczema herpético (erupción variceliforme de Kaposi). Constituye la manifestación más severa del "herpes traumático" y se debe a la diseminación de la infección, generalmente primaria, por el VHS en la piel eczematosa.

Con la aparición de fiebre, postración y lesiones vesiculosas en un niño con eczema debe tenerse siempre presente una infección secundaria por el VHS.

Aunque variable en severidad, el eczema herpético es en ocasiones fulminante y fatal, especialmente cuando grandes áreas de la piel son invadidas.

La muerte puede presentarse por profundas alteraciones fisiológicas con pérdidas de líquidos, electrólitos y proteínas, por invasión del SNC u otros órganos o por infección secundaria.

Eritema multiforme. En algunos niños, la infección recurrente es seguida por la presencia del eritema multiforme, documentado por medio de la identificación del ADN/VHS por el PCR en la biopsia de piel. Este se desarrolla 10 días después de la infección recurrente. Comienza por pápulas eritematosas que evolucionan hacia las lesiones típicas del eritema multiforme. Se pueden presentar úlceras en las mucosas. La terapia antiviral (acyclovir) es útil cuando se administra precozmente.

Encefalitis herpética. La invasión del SNC casi siempre es responsabilidad de una infección primaria por el VHS. Raramente puede ser el resultado de una infección recurrente.

La infección en los neonatos puede ser causada por ambos virus, pero en los niños mayores y en los adultos la infección es producida por el VH-1.

Es la causa más frecuente de encefalitis focal esporádica en el niño. Ocurre con una tasa de 2 a 4 casos/millón/año. Todas las edades son afectadas, pero es más frecuente en los niños menores de 6 meses y menor en los mayores de 40 años.

FISIOPATOLOGÍA

La infección por el VH-2 en el recién nacido se relaciona con una diseminación hematogena formando parte de una infección sistémica.

Por el contrario, cuando la infección está localizada en el SNC, la transmisión suele ser transneuronal con afectación unitemporal al inicio y si progresa se hace bitemporal. El aparato olfatorio suele ser una vía de acceso del virus al cerebro en los pacientes infectados por el VHS-1. Otra forma de transmisión pudiera ser por la reactivación del genoma viral en el ganglio trigeminal, con propagación a través del trigémino a los lóbulos frontales y temporales. Esta forma de transmisión se presenta también en los niños mayores y en los adultos.

La encefalitis herpética no parece ser más frecuente en los pacientes inmunodeprimidos, pero su incidencia pudiera estar aumentada en los pacientes VIHpositivos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las alteraciones de la conciencia y las convulsiones son los signos más importantes. Fiebre mayor de 39 ó 40^o está presente en el 94 % de los pacientes.

Las convulsiones están presentes en el 70 % de los casos en el momento del diagnóstico que pueden ser, generalizadas, focales o mixtas. El 40 % presentan signos focales con predilección por el lóbulo temporal, que se manifiesta por las manifestaciones clínicas siguientes: afasia, anosmia y epilepsia del lóbulo temporal. Los signos meníngeos son raros. En el recién nacido, la infección es menos localizada y no son frecuentes los síntomas focales.

Se han reportado casos de encefalitis herpética con manifestaciones clínicas no usuales: encefalitis del tallo cerebral, encefalitis crónica y encefalitis a forma psicótica.

EXÁMENES DE LABORATORIO

El LCR es anormal entre el 90 y el 97 % de los casos, sin embargo, la presencia de un líquido normal en un niño compatible clínicamente con infección por el VHS no excluye el diagnóstico y debe ser repetida. En los inicios, las proteínas en el LCR están elevadas (63 %), con glucosa normal (94 %). El conteo de los polinucleares y los linfocitos se comportan en igual forma que otras infecciones no bacterianas del SNC. Es frecuente la presencia de hematíes en el LCR.

El EEG la mayoría de las veces es anormal con signos focales en focos específicos temporales. Tiene una sensibilidad del 84 % y una especificidad de 32,5 %.

La tomografía axial computarizada (TAC) presenta: anomalías focales temporales, temporoparietales y parietales. Otras veces, lesiones hemisféricas u occipitoparietales. Raramente trombosis de la arteria

basilar con infartos asociados. La resonancia magnética es casi siempre anormal, aunque se han reportado casos normales con positividad posterior, sobre todo en las encefalitis del tallo cerebral.

Debido a que el pronóstico de la encefalitis por el VHS depende del estado del paciente en el momento de iniciar el tratamiento específico (acyclovir), este debe iniciarse empíricamente utilizando la vía i.v. cuando este diagnóstico se sospeche.

Se hace necesario un diagnóstico específico precoz para evitar el uso innecesario del acyclovir. Hasta hace poco tiempo, la biopsia del cerebro era el único método capaz de confirmar el diagnóstico precoz de la infección. Los métodos de cultivo y serológicos necesitan como promedio 7 días para dar resultados positivos, por lo que no son útiles para un diagnóstico precoz.

Actualmente, se considera que la determinación del ADN del virus por el PCR en el LCR es el examen disponible para el diagnóstico precoz dada su sensibilidad y especificidad y no requiere de métodos invasivos como la biopsia.

TRATAMIENTO (ESPECÍFICO)

Acyclovir:

- Cápsulas: 200 mg.
- Tabletas: 800 mg.
- Suspensión: 200 mg/5 mL.
- Pomada: 5 % (15 g).
- Inyectable: 500 mg/10 mL (contiene 4,2 mEq de Na/1g de la droga).

Inmunocompetentes

- Infección neonatal y encefalitis por el VHS:
Todas las edades: 30 mg/kg/día o 1 500 mg/m²/día dividida cada 8h/14 a 21 días. Vía i.v.
- Infección mucocutánea por el VHS (incluye la infección genital):
Vía i.v. 15 mg/kg/día o 750 mg/m²/día dividida cada 8h/7 días.
Vía oral. 1 200 mg/día dividida cada 8h/7 a 10 días.
- Recurrencias:
Vía oral: 1 200 mg/día /dividida cada 8h/5 días
- Tratamiento supresivo crónico:
Vía oral: 800 a 1000 mg/día/div. 2-5 veces al día/un año.

Inmunocomprometidos

- Vía i.v. 750 a 1 500 mg/m²/día dividida cada 8h /7 a 14 días.
- Vía oral: 1 000 mg/m²/día dividida 3 a 5 veces día/7 a 14 días.
- Dosis máxima en niños: Vía oral: 80 mg/kg/día.

Nuevos agentes antivirales:

Están disponibles nuevos agentes antivirales para el tratamiento de las infecciones por el VHS en los adultos y en los adolescentes. En los niños pequeños no están bien establecidas las dosis.

Se han empleado con buenos resultados en el herpes genital en el adolescente y en el herpes zoster.

- Valacyclovir: 1000 mg/dosis, dos veces al día, vía oral/7 a 10 días.
- Recurrencias: 500 mg/dosis, dos veces al día, vía oral/3 a 5 días.
- Terapia supresiva: 500 a 1 000 mg/dosis, vía oral/un año.
- Famcyclovir: Herpes zoster: 500 mg/cada 8h/vía oral/7 días.
- Herpes genital: 125 mg/cada 12h por vía oral/ 5 días.
- Supresión de recurrencias: 250 mg/cada 12h/vía oral/un año.

Virus del herpes 6-7-8

En 1986, un nuevo virus fue aislado en 6 pacientes con síndrome linfoproliferativo, dos de ellos también infectados por el VIH. Los estudios moleculares, estructurales y serológicos confirmaron la presencia de un nuevo virus de la familia de los virus herpes. Se le asignó el nombre de herpes virus 6; es el primer virus del grupo herpes aislado y descubierto en los últimos 20 años.

Cuatro años después, otro virus novel designado VH 7 fue aislado de los linfocitos CD4+ de un adulto sano. En 1994, se identificó el ADN del 8vo. miembro de la familia de los virus herpes en las lesiones de un sarcoma de Kaposi en un paciente infectado por el VIH.

Herpes virus 6

Con el aislamiento del herpes virus 6 en pacientes con SIDA, se iniciaron las investigaciones con el objetivo de identificar posibles enfermedades asociadas. En 1988, se describe el VH 6 como el agente causal del exantema súbito (*Roseola infantum*).

CAUSA

Basado en el análisis genético de la glicoproteína estructural gH, los virus herpes se dividen en 3 subfamilias: α , β y γ .

El análisis genómico coloca al VH 6 entre los β -virus, en compañía del virus herpes 7 y el VCM. Se conocen dos variantes del virus, la variante A y la variante B. Casi todas las infecciones primarias en los

niños son causadas por la variante B. La secuencia de los aminoácidos sugiere una homología con el VCM en el 76 %. Está mucho más relacionada con el VH 7 aunque son antigénicamente distintos.

El VH 6 tiene un tropismo predominante con los linfocitos CD4 y los NK.

ULTRAESTRUCTURA

Como todo virus del grupo herpes virus se compone de 3 elementos estructurales:

- Tiene una nucleocapsida con simetría icosaédrica y un diámetro de 90 a 110 nm que contiene el ADN genómico.
- Una envoltura en la cual están las glicoproteínas virales.
- El tegumento que consiste en una mezcla de proteínas que ocupan el espacio entre la nucleocapsida y la envoltura del virus.

El virión maduro tiene aproximadamente 200 nm de diámetro.

El genoma del HVS 6 es ADN lineal, de doble cadena de 162 kb de tamaño con una región U flanqueada por las terminales repetidas (LTR) interrumpidas por 3 intermedios repetidos: R1-R2- y R3 en la región A inmediata.

REPLICACIÓN

Ambas variantes del virus (A-B) entran en la célula por intermedio del receptor CD46 que está presente en la membrana de todas las células nucleadas, fisiológicamente relacionado con la regulación del complemento. Esta glicoproteína también actúa como receptor de la vacuna del sarampión.

Para su entrada, el virus utiliza sus glicoproteínas gp H, gp L y la gp O. Después de esta unión con el receptor mediante la fusión de ambas membranas, la nucleocapsida es transportada a través del citoplasma al poro nuclear donde el genoma del ADN viral es liberado dentro del núcleo plasma. Entonces, el virus usa la maquinaria de la transcripción y la traslación celular para producir 3 clases de proteínas cinéticas (IE, E y L) que regulan la expresión de otros genes que regulan la replicación. El ciclo de replicación (nuevo virión) dura 72h.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección primaria ocurre precozmente en la vida. Más del 90 % de los recién nacidos son seropositivos al VH-6, lo que refleja la transmisión materno fetal de los anticuerpos maternos; entre los 4 y 6 meses la prevalen-

cia disminuye significativamente entre 0 y 60 %. A la edad de 12 meses del 60 al 90 % de los niños poseen anticuerpos al VH-6 y entre los 3 a 5 años el 80 al 100 % son seropositivos. El pico de la infección por el VH-6 a los 6 a 15 meses se corresponde con el pico de la adquisición del ES. Menos de la mitad de las infecciones por el VH-6 presentan en Estados Unidos formas sintomáticas del ES, mientras que en Japón lo hacen en el 80 %. La infección por el HV-7 ocurre un poco más tarde, del 45 al 75 % infectan a los 2 años y el 90 % entre los 7 y 10 años.

Los brotes infecciosos son poco comunes y contrario a lo que ocurre con otras infecciones exantemáticas, no hay el antecedente de contacto con otros casos. Los adultos eliminan ambos virus por la saliva y la orina y pueden infectar a los niños. Las mujeres pueden eliminar a bajo rate los HV-6 y HV-7, pero la transmisión sexual no ha sido demostrada. Hay evidencias de transmisión en el útero del HV-6, pero son casos muy raros y no están reportadas malformaciones. No han sido descritas infecciones congénitas con el VH-7. El VH-6 puede transmitirse por medio de trasplantes de médula ósea o de órganos sólidos. No hay evidencias de transmisión por la lactancia materna o las transfusiones de sangre.

Los seres humanos son los únicos hospederos naturales conocidos. La transmisión ocurre por la eliminación del virus persistentemente de las secreciones nasales y sobre todo por la saliva de los miembros de la familia (madre-niño, niño a niño) y otros contactos íntimos. Durante la fase febril de la infección primaria, el virus puede ser aislado de los linfocitos, en la saliva y en el líquido cefalorraquídeo.

El ADN del virus VH-6 puede ser detectado por medio del test del PCR en el 90 % de la saliva de individuos sanos. El ADN del virus ha sido identificado también en el aparato genital de las mujeres grávidas o no, en el 10 al 20 % y en el tejido fetal pudiendo ser causa de aborto. El período de incubación es de 9 a 10 días (rango 5-15).

PATOGENIA

Poco se conoce de la patogenia de la infección por el VH-6. El virus probablemente se adquiere de la saliva de personas sanas y penetra en el hospedero a través de las mucosas oral, nasal y de la conjuntiva. Después de la replicación viral en un sitio desconocido, se produce una viremia de gran carga en las células mononucleares en la sangre periférica. A continuación de la infección aguda se establece un período de latencia en estas células y posiblemente en las glándulas salivares, riñón, pulmón y

el SNC. Ambos virus tienen la facultad de evadir al sistema inmune disminuyendo la regulación de la respuesta del CHM-tipo-1

El VH-6 puede suprimir todas las líneas celulares en la médula ósea y la infección activa está asociada con una supresión medular en los pacientes con trasplantes de médula ósea.

El HV-6 tiene efectos significativos en el sistema inmune como son: estímulo de la actividad de las células NK, supresión de la proliferación de las células mononucleares, e inducción de una respuesta proinflamatoria de las citoquinas.

La persistencia del virus después de la infección primaria se ha probado por estudios en pacientes transplantados al igual que en adultos sanos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección primaria

En el cuadro 113.2 se presentan aquellas condiciones en las cuales el VH-6 se considera el agente causal o probable.

Cuadro 113.2. Condiciones posibles o definitivamente asociadas con la infección por el VH-6 en pacientes inmunocompetentes.

Niños	Adultos
Exantema súbito	Linfoadenopatías
Fiebre	Encefalitis
Convulsión febril o no.	Esclerosis múltiple
Fiebre con otitis media	Síndrome que recuerda la encefalitis asociada al JC polyoma virus
Meningitis	en la causa de la invaginación intestinal
Mononucleosis	leucoencefalopatía multifocal progresiva.
Linfoadenopatías	Púrpura trombocitopenia inmune
Síndrome hemofagocítico	

Niños. La primera enfermedad en la que se aisló el ADN del VH-6 como agente causal fue el exantema súbito.

Esta enfermedad fue descrita en 1910 por *Zahorsky* y la llamó *roseola infantum* y en 1921 se le dio el nombre de exantema súbito. Se caracteriza por presentar fiebre alta, constante o intermitente de 39 a 40°C durante 3 a 5 días en un niño que aparentemente está sano. En algunos casos aparecen síntomas ligeros de infección respiratoria superior con otitis media o sin ella.

La fiebre desaparece en crisis o en lisis rápida y a las 24h aparece el exantema de forma maculopapulosa intensamente rosado, con predominio en el cuello y tronco, aunque a veces se presenta también en las extremi-

dades, en la cara y en las regiones retroauriculares. El rash no es pruriginoso, no descama y desaparece después de 24 a 48h. La variante B del virus es la responsable en la mayoría de los casos. En los países asiáticos se ha identificado la presencia de úlceras en la unión uvulopalatoglosal y se conoce como spot de Nagayama.

Existen presentaciones atípicas de la enfermedad como serían:

- Exantema súbito sin fiebre.
- Exantema súbito sin rash.
- Exantema súbito del joven.

Otra forma clínica frecuente es el síndrome febril asociado con otitis media o no.

El VH-6 está presente en el 20 % de las visitas a los departamentos de urgencias de los hospitales pediátricos por síndrome febril en los niños de 6 meses a 1 año con síntomas de localización o no. El 13 % requiere hospitalización por presentar convulsiones prolongadas o recurrentes de aparición tardía. El VH-6 está presente en el 30 % de las convulsiones febriles en los menores de 2 años.

Las manifestaciones neurológicas que pueden presentarse durante la infección incluyen: fontanela abombada, irritabilidad, convulsiones, meningitis aséptica, encefalitis y convulsiones.

Adultos. La infección es rara, pues la mayoría de los niños la adquieren precozmente en la niñez. Cuando ocurre, se manifiesta por adenopatías, un síndrome parecido a la mononucleosis y a veces, hepatitis.

Este virus últimamente ha sido implicado en la causa de dos entidades raras: la linfoadenitis histiocítica necrotizante (enfermedad de Kikuchi) y la histiocitosis con linfoadenopatías gigantes (enfermedad de Rosai-Dorfman), esta última con buena respuesta al tratamiento con acyclovir. El verdadero papel de este virus en la causa de estas dos infecciones aún tiene que ser determinado.

Infección en pacientes transplantados. La reactivación del virus se puede presentar entre la 2da. semana y los 3 meses después del trasplante. Ha sido bien estudiado en los trasplantes de riñón y médula ósea y en menor grado en los hepáticos. Se reporta que estas reactivaciones son más frecuentes en los trasplantes de células madres. Las enfermedades asociadas con la reactivación han sido descritas en los hospederos inmunocomprometidos con hepatitis, neumonía, supresión de médula ósea y encefalitis. La coinfección de ambos virus VH-6 y VH-7 con el CMV

puede aumentar las enfermedades asociadas al CMV en los transplantados.

El VH-6 como cofactor en la progresión de la infección por el VIH. Varias investigaciones han sugerido que el VH-6 juega un papel como cofactor en la progresión de la infección por el VIH, pues tienen el mismo tropismo por el receptor CD4+ mientras que otros no han encontrado esta asociación. Estos estudios han sido realizados en adultos, lo que complica la interpretación. Como el VH-6 presenta un período de latencia después de la infección primaria en los niños, es difícil evaluar la posible interacción entre el VIH y el VH-6, pues resulta difícil determinar si la reactivación del VH-6 produce una progresión del VIH o la progresión del VIH con la consiguiente declinación de la inmunidad, produce la reactivación del VH-6.

También el análisis del VH-6 como factor de progresión ha sido limitado por la presencia de otros virus como el VCM y el VEB considerados también como posibles cofactores.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección se realiza por métodos clínicos, serológicos y virológicos.

Como sucede con otras infecciones producidas por la familia de los virus herpes en los cuales se presenta un período de latencia, el diagnóstico de la infección primaria es más fácil que en el período de reactivación.

En general, un aumento de 4 veces o más de los valores iniciales en los títulos de anticuerpos entre la fase aguda y la fase de convaleciente, sugiere que la reactivación activa viral se ha establecido. La seroconversión de los anticuerpos serológicos colectados en la 2da. y 3ra. semanas puede establecer el diagnóstico de la infección activa, pero no discrimina entre primaria y reactivación del VH-6. La dosificación de la IgM en los lactantes y niños mayores es un marcador de infección primaria, pero ningún método ha sido evaluado, por lo que no se recomienda. Es importante señalar que los anticuerpos del CMV tienen reacción cruzada con los HV-6 y HV-7, por lo que el diagnóstico serológico requiere de la exclusión de la infección por el CMV.

También el cultivo de virus identifica la infección activa por el VH-6. El mismo valor tienen los estudios del ADN viral por el test del PCR.

La identificación de los virus HV-6 y HV-7 en los cultivos de células mononucleares establece el diagnóstico positivo de la infección primaria aguda en los

pacientes inmunocompetentes, no así en los no competentes donde es más problemático por la pobre carga viral. Este test tiene la desventaja de requerir de la incubación de las células por días o semanas. El test de la detección del virus por el PCR, cuando se usan muestras acelulares (suero o LCR) indica infección activa, sin embargo, en muestras celulares: células mononucleares, saliva o tejidos, no necesariamente indica infección activa, pues el VH-6 existe en forma latente en muchos tejidos después de la infección primaria.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Dada la ubicuidad de la infección por el VH-6 en los 3 primeros años de vida y la falta de una vacuna efectiva, la prevención primaria no es posible.

Sin embargo, la prevención de la reinfección es posible con los medicamentos antivirales. Esta posibilidad ha sido el resultado de investigaciones recientes con el empleo profiláctico del acyclovir en los pacientes transplantados. Se requieren más investigaciones para recomendar este medicamento como tratamiento preventivo.

La multiplicación del VH-6 es rápidamente inhibida por el ganciclovir, cidofovir, y el foscarnet. El VH-7 es inhibido por cidofovir y el foscarnet.

Estos medicamentos deben ser utilizados cuando se presenten complicaciones en el SNC, hepatitis o neumonitis. También en las formas severas que se presentan en los pacientes inmunocomprometidos.

Virus herpes-7

En 1990, *Frenkel* descubrió un nuevo virus del grupo herpes durante sus investigaciones con el VH-6. Aunque mucho se conoce de la biología del VH-7 ninguna enfermedad ha sido identificada con seguridad como producida por el VH-7. El CD4+ de los linfocitos T ha sido identificado como su receptor.

CAUSA

El VH-7 es un miembro de la subfamilia de los betavirusherpes estrechamente relacionado con el VIC y el VH-6. Pertenece a la familia de los *Herpesviridae* formados por una cadena larga y doble de ADN genómico.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección primaria por el VH-7 se presenta en los primeros 5 años de vida, algo posterior a la infección por el VH-6.

TRANSMISIÓN

Aunque el reservorio mayor del VH-7 permanece ignorado, se sugiere que las glándulas salivares pueden ser el sitio de la replicación del virus y de su transmisión. Estudios realizados en Alemania en donantes de sangre detectaron el virus por medio del test del PCR en el 95 % de las muestras de saliva y en el 66,1 % de la sangre. El virus también ha sido identificado en las mujeres embarazadas aumentando las posibilidades de transmisión intraútero y perinatal. La infección persiste durante toda la vida.

Al igual que el VH-6, el VH-7 se transmite en los niños muy pequeños, posiblemente por el contacto con las secreciones respiratorias infectadas de personas sanas.

En adultos, el 85 % o más tienen pruebas serológicas de infección por el virus.

El período de incubación se desconoce.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones son asintomáticas. El VH-7 no tiene asignada una enfermedad específica. Algunos datos señalan la asociación de este virus con los primeros o segundos episodios del exantema súbito.

También ha sido asociado con las convulsiones febriles.

Este virus ha sido aislado en las infecciones menores del aparato respiratorio y en pacientes con síndrome febril asociado a hepatoesplenomegalia y pancitopenia asociado con el síndrome hemofagocítico.

Han sido reportadas interacciones entre el VH-6 y el VH-7.

El VH-7 puede competir con el VIH por el receptor CD4+ de los linfocitos T con el VIH disminuyendo su infectividad. Este fenómeno está siendo explorado como una posible vía para intervenir en la progresión de la infección por el VIH.

Recientemente, se ha considerado que este virus es el agente causal de la Pírtiasis rosea.

Virus herpes- 8

La identificación de este nuevo herpes virus humano (HV-8) también conocido como virus asociado al sarcoma de Kaposi (SK) fue realizado en 1994 por *Yuan Chang* en sus estudios en pacientes con SIDA complicados con SK estudiando las secuencias del ADN. Es uno de los pocos virus que está asociado con la génesis de tumores en los humanos.

CAUSA

El HV-8 es un miembro de los herpes virus γ , que también incluye el EBV. Es un virus ADN con aproxi-

madamente 165 kb y con una estructura genómica típica de los otros herpes virus. Varias proteínas imitan a los genes celulares humanos relacionados con la regulación del crecimiento celular, y se postula que estas contribuyen al desarrollo de la malignidad. La proteína Tat del VIH actúa como un factor angiogénico y como un estimulador de la replicación del HVSK. Por lo tanto, el paciente VIHpositivo tiene un alto riesgo de desarrollar el SK no solo por la inmunodeficiencia celular sino también por interacciones específicas entre el virus y las proteínas.

EPIDEMIOLOGÍA

Están descritas 4 variantes epidemiológicas y clínicas: clásica, endémica (africana), asociada a los trasplantes (iatrogénica) y la epidémica, asociada al SIDA.

La forma clásica ocurre preferentemente en las personas de edad en el Mediterráneo o en Europa del Este, de evolución lenta, a veces transcurren décadas en las que se localizan primariamente en la piel. La forma endémica es el tumor más frecuente en los hombres en África Central, que desde la llegada del SIDA se ha hecho común en ambos sexos en una proporción hombre-mujer de 19,1 a 1,7 a 1 especialmente en el Este. El adopta una forma similar al clásico SK en adultos VIHnegativos, afecta a los niños a veces en una forma linfadenopática progresiva que es fatal. La forma iatrogénica es mayormente producida por una reactivación de la infección, sin embargo, la transmisión del virus por el órgano transplantado puede ocurrir. La forma asociada al SIDA es la forma de SK más prevalente. Afecta a los homosexuales (50 % de riesgo antes de la aparición del TARSA). Estos pacientes presentan formas más diseminadas: cutáneas, linfáticas con invasión de la boca desarrollando en ocasiones diseminación visceral fatal. Esta severidad del SK en el SIDA está relacionado con la carga viral y está inversamente relacionada con el conteo de CD4+. En general, la incidencia de SK en los pacientes con SIDA ha disminuido notablemente después del empleo del TRASA. Esta infección es rara en los niños y adultos sanos en muchos países desarrollados, sin embargo, ha sido reportado en el 5 al 19 % de los adultos en algunas regiones de Grecia e Italia y en el 30 al 60 % de los adultos en África central y este. El virus está presente en la tercera parte de los homosexuales varones con SIDA y en el 80 % de los casos de SIDA asociados al SK.

Las manifestaciones clínicas de la infección aguda del HV-8 se desconocen y el período de incubación no está establecido. El HV-8 puede ser aislado hasta 6 años anteriores al inicio del SK. Contrariamente de los otros herpes virus el HVSK no es ubicuo. Los por-

centajes de seropositivos varían de acuerdo con la raza y las variaciones geográficas. Menos del 3 % en Estados Unidos y muchos países europeos hasta 25 % en los países del Mediterráneo, a 50 % en Uganda y otros países del África central.

VÍAS DE TRANSMISIÓN

La transmisión sexual del HVSK está bien establecida, particularmente en los contactos homosexuales. La prevalencia de la infección está asociada con el número de contactos y se correlaciona con una historia de enfermedades de transmisión sexual. Los factores de riesgo de la transmisión heterosexual son menos claros. La transmisión horizontal madre-hijo, la saliva y otras vías de transmisión no conocidas han sido sugeridas. Una eliminación del virus por la saliva ha sido reportada, y en los queratinocitos está presente el virus y se replica, esto pudiera indicar que las células epiteliales en las mucosas sea un sitio primario de la infección. El SK familiar es extremadamente raro, no obstante, la transmisión intrafamiliar se ha sugerido y los familiares de pacientes con SK tienen un riesgo 3 veces mayor de seroprevalencia que la población normal.

Aunque el HVSK puede probablemente ser transmitido por el trasplante de órganos, no hay evidencias de transmisión por medio de las transfusiones de sangre.

Mecanismos oncogénicos. El VHSK junto con el virus humano de las células T linfotrópico, el virus de la hepatitis B y el de la hepatitis C, el papiloma virus y el virus del Epstein-Barr, son capaces de inducir tumores malignos en humanos. Al igual que otros virus oncogénicos, el VHSK está relacionado con varios mecanismos para inmortalizar y transformar las células. En su genoma viral contiene varios genes que son homólogos a los protooncogenes, capaces de inducir tumores malignos.

DIAGNÓSTICO

El primer test diagnóstico para la identificación del VHSK se basa en el empleo de PCR para amplificar el ADN viral. Este ADN está presente en casi todas las lesiones del SK.

Los test serológicos se usan en los laboratorios de research para el diagnóstico. La respuesta de los anticuerpos persiste de por vida y por lo tanto, puede ser usada para establecer la prevalencia de la infección y evaluar los factores de riesgo para la transmisión. Varios formatos de test serológicos diagnósticos existen, pero solo unos pocos están disponibles. Un test muy usado es el ELISA.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las implicaciones clínicas de este nuevo virus en los niños se desconocen. La mayoría pueden ser

asintomáticas y muchos infectados no desarrollan enfermedades asociadas al virus. Sin embargo, pacientes VIH positivos no tratados, que adquieren la infección por el SK después de la seroconversión, tienen una alta posibilidad de desarrollar SK. En los adultos, la secuencia del ADN VH-8 ha sido detectada en todas las formas del sarcoma de Kaposi en todas partes del mundo, en los linfomas de efusión primaria de la cavidad abdominal y pleural, en los síndromes linfoproliferativos y en la enfermedad multicéntrica de Castleman.

El SK es la neoplasia más común asociada al SIDA y se manifiesta por una forma multifocal; la localización en la piel es típica, con la aparición gradual de máculas de color rojo-purpúricas, parches o nódulos también purpúricos en las extremidades. Las localizaciones en la parte superior del cuerpo, invasión de las mucosas (orofaringe) y toma visceral (gastrointestinal y pulmón) son prominentes en las formas severas. La enfermedad multicéntrica de Castleman es mucho más rara, es una enfermedad linfoproliferativa atípica de la piel en pacientes con SIDA con SK concomitante. El linfoma de efusión primario es una forma de linfoma no-Hodgkin's en pacientes con SIDA que se caracteriza por una efusión maligna en una o varias cavidades del organismo, generalmente en ausencia de una masa tumoral primaria.

Infección por el virus de Epstein-Barr

El virus de Epstein Barr (VEB) fue identificado en 1964 en el tejido tumoral de un paciente con linfoma africano de Burkitt de rápido crecimiento, frecuentemente de fatal malignidad de los linfocitos B. Cuando un técnico trabajando con este nuevo virus se enfermó de mononucleosis infecciosa con seroconversión del virus se estableció el enlace entre el VEB y la MÍ. Con posterioridad, estudios seroepidemiológicos revelaron que el VEB infecta a toda la población mundial usualmente en formas subclínicas o prácticamente muy leves. Una década después se encontró que la asociación de una enfermedad familiar ligada al cromosoma X unida al VEB destacó la importancia de los factores inmunogenéticos en el manejo de esta infección. Ahora, 40 años más tarde, la infección por el VEB continúa cautivando a los clínicos, virólogos y genetistas.

CAUSA

El virus del Epstein Barr pertenece al grupo de Herpes Virus β que comparte las características de linfotropismo y asociación neoplásica con otros miembros de este grupo, que incluye la reciente identificación del HV-8 relacionado con el sarcoma de Kaposi. Los

virus herpes tienen un genoma con un ADN largo que codifica aproximadamente 100 proteínas. Este patógeno ha convivido con su hospedero más de 1 000 000 de años y ambos han desarrollado estrategias altamente satisfactorias para sobrevivir.

Probablemente, ningún otro grupo de virus tiene tal impacto en la población pediátrica. Los miembros incluyen: los herpes virus simples (HVS-1 y HVS-2), VZ, VIC, VEB y los herpes virus 6-7 y 8. Después de la infección primaria es común para todos estos virus establecer una infección permanente de por vida en su hospedero. Cada virus tiene un tipo de célula preferida y un sitio de persistencia y pueden replicarse intermitentemente con enfermedad clínica o no. Los VHS infectan los ganglios en sus raíces motoras y su reactivación puede ser silente o produce una "cold-sore". El VZ infecta las raíces dorsales de los ganglios y su reactivación se presenta como "shingles". El VIC y el VEB reactivan regularmente, pero sin síntomas o signos de enfermedad clínica. A diferencia de los otros virus, el VEB no ha sido posible identificarlo en las muestras clínicas usando las técnicas de laboratorio virales tradicionales. Este virus fue identificado inicialmente por medio de la microscopía electrónica en los linfocitos B, no es un virus citopático y todo esto explica el por qué todo espécimen clínico de pacientes aunque marcadamente infectado por el VEB sean negativos sus cultivos.

El virus tiene el tropismo de infectar los linfocitos B, pero no los daña sino que los activa y produce una rápida expansión de la población celular infectada aumentando el número de células y extendiendo su supervivencia. El VEB es una herramienta para estudios inmunológicos in vitro debido a que es un potente estimulador de la producción de anticuerpos.

CICLO DE VIDA

El linfocito B aporta todas las condiciones necesarias para que el virus mantenga su ciclo de vida. Una relación balanceada, generalmente benigna del virus con el hospedero se establece creándose un estado estructuralmente latente en la sangre. Por su replicación activa, el virus puede propagarse e infectar los tejidos vecinos, pero también es vulnerable a su detección rápida y eliminación por los linfocitos T CD8+ citotóxicos y las células killer naturales (NK). Su residencia en los linfocitos B periféricos en reposo, el virus permanece virtualmente invisible al sistema inmune al expresar muy pocas proteínas virales. Años después de la infección aguda los linfocitos B infectados latentemente en la sangre periférica están presentes en una proporción entre 1 a 60/106 linfocitos B en (10 mL de sangre). Cada linfocito es portador aproximadamente de 2 a 5 copias de un genoma viral circular intacto (latente episomal).

Los individuos sanos infectados por el virus lo eliminan en forma silente por la saliva y las secreciones genitales, algunas veces de forma continúa. La fuente de este virus parece que viene del linfocito B que han sido activados y circulan por el epitelio de la mucosa. Este derrame por las mucosas facilita la transmisión del virus a personas susceptibles y posiblemente juegue un papel en el auxilio a las defensas locales contra la infección con nuevas cepas del VEB.

RESPUESTA INMUNE

El patrón de respuesta de los anticuerpos se desarrollan durante la fase aguda en respuesta a las proteínas del ciclo-lítico, incluyen el antígeno de membrana, el antígeno a la cápsida viral (ACV) y el antígeno precoz (AP) y apareciendo durante la convalecencia al antígeno nuclear asociado a la latencia (EBNA). Estos anticuerpos desempeñan papeles pequeños en el control de la infección establecida. Muchos trabajos se han realizado para definir las características de la inmunidad que protege contra la infección que son muy importantes para el desarrollo de la vacuna. La falta de un medio de cultivo adecuado para el virus y la dificultad de manipular los linfocitos T in vitro han retardado el análisis de la respuesta celular inmune directa contra el VEB.

Los pacientes con deficiencias inmunitarias congénitas o adquiridas presentan más complicaciones, incluso la muerte, con la infección primaria y se caracterizan por no ser capaces de mantener la infección latente. En ausencia de inmunidad celular efectiva se fomenta la activación y proliferación de los linfocitos B ocasionando afecciones linfoproliferativas y riesgos de transformación maligna.

FISIOPATOLOGÍA

El VEB inicialmente infecta las células epiteliales de la mucosa oral (que puede contribuir a los síntomas de faringitis) y comienza la replicación intracelular y lisis de las células con la liberación de nuevos viriones y virus, se disemina a las estructuras vecinas como las glándulas salivares con una eventual viremia e infección de los linfocitos B en sangre periférica y en todo el sistema linforreticular incluyendo hígado y bazo. Los linfocitos atípicos característicos de la infección son linfocitos T CD8+ que muestran funciones supresoras y citotóxicas que se desarrollan en respuesta a los linfocitos B infectados. Este aumento de los CD8+ produce una inversión transitoria de la relación normal de 2rc1 (CD4+/CD8+) (helper/supresor relación). Muchas de las manifestaciones clínicas de la MI pueden ser el resultado, por lo menos en parte, de la respuesta inmune que es efectiva en reducir el número de los linfocitos B a menos de 1/10⁶ circulantes.

Las células epiteliales del cuello del útero se infectan por medio de la transmisión sexual del virus, aunque no se han descrito síntomas locales ni casos de MI después de la transmisión sexual.

El VEB establece una infección latente después de la infección primaria. Este virus latente es portado por las células epiteliales de la orofaringe y los linfocitos B sistémicos como episomas múltiples en el núcleo. Los episomas virales replican con la división celular y son distribuidos en ambas células. La integración viral en el genoma de las células no es típica. Solo unas pocas proteínas virales incluyendo los determinantes antigénicos del VEB (EBNA) son producidos durante la latencia.

Estas proteínas son importantes en el mantenimiento del episoma viral durante el estadio de latencia. La progresión de la replicación viral comienza con la producción de los antígenos precoces del virus (EA) que procede de la replicación del ADN viral, esto es seguido por la producción del antígeno de la cápsida viral (VCA) y culmina con la muerte celular y la liberación de los viriones maduros.

La reactivación con replicación viral ocurre a un bajo nivel en las poblaciones de células infectadas latentes y es responsable de la eliminación intermitente del virus por la oro faringe. La reactivación es aparentemente asintomática y no reconoce estar acompañado de síntomas clínicos distintivos.

Basado en estudios epidemiológicos y de los pacientes que presentan una MI tienen un pico de la IgGVCA en el momento de su presentación, se cree que la infección ocurrió por lo menos 30 días antes de presentar los síntomas y signos. Hay una escasez de información de los eventos de la infección precoz y un aumento en las sospechas de que la MI representa una eventualidad contenida, pero no normal de una afección linfoproliferativa. La reacción del hospedero se relaciona con las manifestaciones clínicas de la infección. El curso de la MI sigue paralelo a la fase linfoproliferativa durante la cual hay un aumento masivo en el número de los linfocitos CD8+ citotóxicos activados dirigidos principalmente a las proteínas cíclicas líticas del VEB. Esta respuesta celular de las CD8+ se corresponde con el tradicional criterio hematológico de la MI (linfocitos atípicos y absolutos) y los signos característicos de linfadenopatías, hepatoesplenomegalia. La fiebre y la fatiga son el resultado de una producción marcada de citoquinas inducidas por los linfocitos TCD8+ que incluyen: linfotóxina, FNT α , IL-1 β e IL-6. El cuadro clínico regresa cuando los niveles del ADN del VEB disminuyen y los linfocitos T se normalizan. La razón de esta respuesta exagerada de los linfocitos T que se localiza a

unos pocos epitopes inmunodominantes del ciclo lítico viral no está bien aclarada, pero su respuesta distingue a la MI de la forma asintomática primaria en la cual el número de linfocitos T homeostáticos y su diversidad se mantienen, ambos casos los niveles sistémicos del ADN viral están elevados, pero existe una especulación intrigante de que el VEB establece una forma diferente de infección y patrones de la expresión genética en estas dos situaciones. El ADN viral detectado en la MI pudiera derivar de la replicación viral y la lisis celular y el ADN de la forma asintomática pudiera derivarse de la proliferación de los linfocitos B manejados por el virus.

ONCOGÉNESIS

La infección por el VEB resulta en una variada respuesta de afecciones proliferativas variando de formas benignas autolimitadas como la MI a formas proliferativas agresivas no malignas como el síndrome hemofagocítico asociado a los virus y a malignidad de las células epiteliales y linfoides. Proliferaciones benignas asociadas al VEB incluyen la leucoplasia oral palúdica primariamente en adultos con SIDA y la neumonitis intersticial linfoide en niños con SIDA.

Las proliferaciones malignas por el VEB está relacionada con el carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin, afecciones linfoproliferativas y el leiomyosarcoma en los pacientes inmunodeficientes, incluyendo el SIDA.

Mononucleosis infecciosa

La mononucleosis infecciosa (MI) es una enfermedad linfoproliferativa policlonal, autolimitada, con excelente pronóstico ocasionada por el VEB, que es un gammaherpesvirus con una potente actividad de transformación de las células B. Dos tipos de VEB infectan a los seres humanos y se diferencian por su secuencia de genes y expresión durante la infección latente. El tipo-A (VEB-1) es más común en Estados Unidos y en Europa y el tipo-B (VEB-2) es más prevalente en África, aunque pueden coexistir infecciones de ambos virus en lugares diferentes.

Además, el síndrome de la MI puede ser secundario a otras entidades como: VCM, toxoplasmosis, VIH, HV-6, la faringoamigdalitis estreptococcica, la leptospirosis, entre otros.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayor incidencia ocurre en adolescentes y adultos jóvenes. En los niños pequeños la incidencia es menor debido a su gran capacidad de resolver la infección primaria. En los menores de 2 años la enfermedad tiene poca expresión clínica, por lo que hace difícil el diagnóstico.

En las personas adultas se han encontrado anticuerpos específicos antiVEB, en el 80 % de los casos, lo que indica que han padecido la enfermedad de forma subclínica o no diagnosticada, confiriéndole resistencia, por lo que no suele aparecer reinfección secundaria sino latencia del virus.

La enfermedad se presenta generalmente en forma de brotes epidémicos, se transmite de persona a persona a través de la vía oral, que es la forma de transmisión más frecuente. La presencia del virus en el semen sugiere la transmisión sexual. Se ha demostrado además, otras formas de transmisión por transfusiones de sangre o trasplantes de médula ósea, aunque estas formas son raras.

El período de incubación, aunque difícil de estimar por su inicio insidioso, está entre 14 y 60 días.

PATOGENIA

La infección por el VEB no se comporta igual en los individuos con sistema inmune normal que en aquellos en los que existe una inmunodepresión.

Inicialmente, el VEB infecta a las células epiteliales de la orofaringe originándose la replicación del virus. El VEB también se replica en las células del epitelio cervical uterino en el 20 % de las mujeres activas sexualmente, pero su significado se desconoce. Las células epiteliales tienen un receptor que es el mismo receptor normal del complemento, que le permite la unión con el virus por intermedio de una glicoproteína gp-350-220, que se encuentra en la envoltura del virus. Este inicio de la infección de las células epiteliales puede contribuir a explicar la sintomatología de la faringitis. Posteriormente a la replicación intracelular y lisis, el virus se disemina por las estructuras vecinas como las glándulas salivales con eventual viremia e infecta a los linfocitos B CD-21 donde se replica.

En contraste con la infección de las células epiteliales que es citolítica, la infección en los linfocitos B produce una infección latente y estimula su proliferación. En los hospederos normales esta linfoproliferación es frenada por una respuesta vigorosa de los linfocitos T citotóxicos y los linfocitos asesinos naturales (AN). Sin embargo, algunos de los linfocitos B escapan y persisten de por vida infectados por medio de una forma especial del genoma del VEB llamada episoma.

La respuesta inmune secundaria a la infección por el VEB normalmente persiste de por vida y se realiza por medio de los linfocitos T citotóxicos, los cuales actuando sobre los linfocitos B infectados inhiben su proliferación y crecimiento. Los linfocitos atípicos característicos de la MI son linfocitos TCD8 que tienen funciones supresivas y citotóxicas.

Cuando existe una inmunosupresión, los linfocitos B se activan y sufren una proliferación incontrolada, con replicación, lo cual determina la salida del virus a otros tejidos, ocasionando la desestabilización celular que ocasiona las enfermedades linfoproliferativas. La presencia del oncogen Bcl-2 genéticamente codificado puede activarse y por tanto inhibir la apoptosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES INMUNOCOMPETENTES

La primoinfección por el VEB es casi obligada en el adolescente y en el adulto joven. La forma clásica de presentación es la MÍ. Las manifestaciones clínicas están relacionadas con la edad de presentación y el estado del sistema inmunitario. En los primeros años de vida (durante los dos a tres primeros años) la infección suele ser asintomática mientras que en el adolescente y en el adulto joven se presenta en forma de una infección aguda linfoproliferativa benigna fácilmente reconocible en su forma clásica de presentación.

La MÍ tiene un período de incubación prolongado entre 14 y 60 días lo que a veces hace difícil identificar el caso índice. El comienzo suele ser agudo y se manifiesta típicamente por fiebre, faringitis exudativa, adenopatías, hepatoesplenomegalia y linfocitosis atípica.

El criterio clínico para el diagnóstico de MÍ incluye la presencia de por lo menos 3 de las siguientes manifestaciones clínicas:

- Fiebre.
- Faringitis exudativa.
- Adenopatías cervicales.
- Esplenomegalia.
- Hepatomegalia.

Fiebre. Suele ser la primera manifestación de la enfermedad. En general es elevada (39 a 40°C) y está presente en el 90 % de los casos con carácter remitente o intermitente, puede recidivar después de un período afebril. Dura aproximadamente una semana, pero en los casos graves puede prolongarse a 3 ó 4 semanas.

Adenopatías. Están presentes en el 100 % de los casos. Los ganglios más frecuentemente afectados son los cervicales, los retroauriculares y los occipitales, pero en muchas ocasiones la toma ganglionar es generalizada apareciendo adenopatías axilares, inguinales, poplíteas, mediastínicas y mesentéricas. Rápidamente los ganglios aumentan de tamaño y se vuelven duros y dolorosos con edema periganglionar más o menos intenso. Las adenopatías regresan paulatinamente en el curso de unos días, pero en los casos severos pueden permanecer durante semanas.

Faringitis exudativa. Se caracteriza por amígdalas enrojecidas y aumentadas de tamaño con un exudado pseudomembranoso blanquecino o blanco amarillento

en ocasiones grisáceo, que obliga al diagnóstico diferencial con la faringoamigdalitis estreptococcica y la difteria faríngea. Se pueden observar petequias diseminadas por el paladar.

La presencia de un discreto edema palpebral acompañado de adenopatías cervicales intensas le dan a la fascie una característica especial y propia de la MÍ (Fig. 113.7).



Fig. 113.7. Faringitis exudativa.

Hepatomegalia. Se considera hepatomegalia en los niños menores de 4 años cuando el hígado rebasa el reborde costal 1,5 cm o más al nivel de la línea medio clavicular, y en los mayores de 4 años la presencia de un hígado palpable; 80 % de los casos pueden presentar hepatitis anictérica.

Esplenomegalia. Todo bazo palpable a cualquier edad es patológico. Está presente en el 50 % de los casos y rebasa el reborde costal entre 2 y 3cm, su consistencia es dura.

Exantema. En un porcentaje pequeño de los casos se presenta un exantema rubeoliforme y más raramente morbiliforme, escarlatiniforme o hemorrágico mucho más frecuente en los pacientes que han sido tratados con ampicilina o penicilina.

COMPLICACIONES

Se presentan en el 20 % de los casos y ningún sistema escapa a la acción del virus. Las más frecuentes serían en el aparato respiratorio, en el SNC y en el sistema hematológico. La mayoría de los casos de la MÍ son autolimitados. La muerte es muy rara y suele ser debida a complicaciones del SNC, ruptura esplénica, obstrucción de la vía aérea como resultado de la proliferación inducida por los linfocitos B y a la expansión reactiva de los linfocitos T citotóxicos; es una causa común de ingreso hospitalario y por superinfección bacteriana. Se han reportado las siguientes complicaciones:

- Neurológicas. Meningoencefalitis, meningitis aséptica, síndrome de Guillan Barre, parálisis nerviosas

periféricas, mielitis transversas, neuritis óptica y ataxia aguda cerebelosa.

- Hematológicas. Anemia hemolítica autoinmune, púrpuras, neutropenia, pancitopenia y coagulación intravascular diseminada.
- Cardíacas. Miocarditis y pericarditis.
- Respiratorias. Neumonía intersticial.
- Otras. Parotiditis recurrentes, eritema nudoso, acrodermatitis papular o síndrome de Gianotti Cresti, síndrome de fatiga crónica, íctero colostático y necrosis hepática masiva y el síndrome de Alicia en el país de las maravillas (alteraciones en la percepción visual de las formas, tamaño y sus relaciones espaciales).

Complicaciones evolutivas. Cerca del 20 % de los pacientes con MÍ presentan complicaciones durante su evolución. La más temida de todas es la ruptura esplénica que suele presentarse durante la segunda semana de la enfermedad. Es una complicación seria, potencialmente fatal que se presenta en el 0,2 % de los casos.

Esta complicación está asociada con traumas incluso tan ligeros como el producido por la palpación del abdomen durante el examen clínico.

El cuadro clínico se caracteriza por presentar abruptamente dolor en el cuadrante superior izquierdo irradiándose hacia el hombro izquierdo (signo de Kear's), signos y síntomas de hipovolemia, caída del hematocrito y leucocitosis con neutrofilia.

Otra complicación evolutiva es la obstrucción severa de las vías aéreas caracterizada por respiración nasal ruda, estridor y tiraje supraesternal.

Requiere hospitalización en las unidades de cuidados intensivos, así como la administración de esteroides. No se requiere intubación endotraqueal, traqueotomía ni adenoamigdalectomía.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico se realiza con la presencia de fiebre asociada con adenopatías, faringoamigdalitis exudativa, esplenomegalia y hepatomegalia. La presencia de tres de estos síntomas basta para sospechar la enfermedad. El diagnóstico de laboratorio se realiza en la actualidad con mucha precisión. El estudio de la sangre periférica revela una leucocitosis de 10 000 a 20 000 células/mm³, dos tercios de los cuales son linfocitos atípicos que no son más que linfocitos T infectados por el VEB. Este tipo de linfocito es poco específico, pues está presente en varias enfermedades: el VCM adquirida, paperas, exantema súbito, rubéola, micoplasma, toxoplasmosis, hepatitis A, malaria, tuberculosis, fiebre tifoidea y algunas reacciones por drogas.

Moderada trombocitopenia (50 a 200 000/mm³) en más del 50 %, pero raramente causan manifestaciones

purpúricas. Se han reportado aumento de las transaminasas hepáticas en el 50 %, pero habitualmente son asintomáticas sin ictericia.

Anticuerpos heterófilos. Los anticuerpos heterófilos que se encuentran en la MÍ también conocidos como anticuerpos de Paul-Bunnell son anticuerpos IgM que se detectan por intermedio de las siguientes técnicas:

- Monotest.
- Paul-Bunnell/Davidsohn con hematíes de carnero.
- Paul-Bunnell/Davidsohn con hematíes de caballo.

En la MÍ el título de anticuerpos frente a los hematíes de carnero o de caballo permanece después de la absorción por las células de riñón de cobayo, pero desaparecen después de la absorción por los hematíes de buey.

Títulos mayores de 1:28 o 1:40 (depende del sistema de dilución usado) después de la absorción por las células de riñón de cobayo son considerados positivos. El test más ampliamente usado es el rápido cualitativo, que usa los eritrocitos de caballo y detecta los anticuerpos en el 90 % de los niños mayores y en los adultos, pero es menor del 50 % en los niños menores de 4 años.

El 5 al 10 % de los casos de MÍ no son causados por el VEB y los falsos positivos son más de 10 % casi siempre por errores de interpretación.

Es probable que la positividad de la prueba de la aglutinación de hematíes de carnero persista durante varios meses después de la enfermedad, mientras que la de aglutinación de los hematíes de caballo puede seguir siendo positiva hasta los 2 años.

Esta subdivisión por edades es sumamente importante, pues nos sirve para comparar e interpretar datos que de otra manera serían difíciles de interpretar.

En casos de una prueba negativa y se sospeche una infección por el VEB, está indicado el estudio de los anticuerpos específicos del virus.

Test serológicos específicos. El diagnóstico se basa en la detección de los anticuerpos marcadores de la infección por el VEB. Los que tienen interés en la práctica clínica son:

- Anticuerpos antiACV (antígeno de la cápsida viral) del tipo de IgM que son precoces y transitorios (4 semanas a 3 meses).
- Anticuerpos antiEA (antígeno precoz), R y D que aparecen tempranamente y permanecen detectables varios meses.
- Anticuerpos antiEBNA (antígeno nuclear) de aparición más tardía que los anteriores, pero que persisten indefinidamente. El patrón de estos anticuerpos informa sobre el tipo de infección y su momento evolutivo.

En caso de infección aguda primaria por el VEB se detectan anticuerpos IgM-ACV precoz y transitoriamente y anticuerpos IgG-ACV a título elevado de manera precoz y persistente

La presencia de anticuerpos antiIgM ACV desaparece antes que los IgG AVC sobre todo en los niños menores de 4 años.

Los anticuerpos IgM VCA están presentes en el 80 % en el suero durante el estadio agudo de la infección y es considerado como el test serológico de mayor valor. La detección del VCA depende del método empleado, los test de inmunoabsorción son más sensibles que el método tradicional de inmunofluorescencia. La corta persistencia de la IgM en los niños pequeños se relaciona con niveles bajos y posibles falsos negativos. Otra limitación es la posibilidad de una reacción cruzada con otros virus del mismo grupo herpes (CMV). El IgGVCA puede ser detectado en el 100 % de los casos agudos de MÍ, pero no es de valor diagnóstico. Sin embargo, VCA y EBNA (seroconversión) puede implicar infección por VEB.

En los niños con inmunodeficiencias se observa con frecuencia títulos elevados de anticuerpos antiACV y del antígeno precoz reflejando un estado de portador persistente del virus.

Una infección no aguda se diagnostica por la ausencia de anticuerpos IgM-ACV y la presencia de un título relativamente cambiante de anticuerpos IgG-ACV y de anticuerpos del antígeno nuclear del VEB.

Los anticuerpos antiEA son detectados durante varios meses, pero pueden persistir o ser detectados intermitentemente a bajos niveles por muchos años.

Los anticuerpos de los componentes difusos del EA (EAD) se encuentran transitoriamente en el 80 % de la fase aguda de la infección y se presentan valores elevados en el carcinoma nasofaríngeo.

Los anticuerpos del componente citoplasmático restringido (EA-R) emergen transitoriamente en la convalecencia de la infección y presenta altos niveles en el LB. Altos niveles de EA-D y EA-R se presentan en pacientes inmunocomprometidos con infección persistente y replicación del virus. Los anticuerpos EBNA son los últimos en desarrollarse y aparecen 3 a 4 meses del inicio de la infección y siguen a bajos niveles de por vida. La ausencia de EBNA asociada a la presencia de otros anticuerpos implica infección reciente, mientras que su presencia indica que la infección ocurrió en los 3 a 4 meses previos. En resumen, el IgM VCA es el de más valor para el diagnóstico y su presencia es suficiente (Cuadro 113.3).

Cuadro 113.3. Anticuerpos séricos del VEB en varias situaciones.

Infeción	IgG-ACV	IgM-ACV	Anti-EA (D)	Anti-ANEb.
No inf.	-	-	-	-
Inf.aguda	+	+	+/-	-
Inf.reciente	+	+/-	+/-	+/-
Inf.pasada	+	-	-	+

Aislamiento del virus. La identificación del VEB ADN por el método del PCR es un valioso auxiliar diagnóstico. La identificación del virus libre en el suero o en el plasma por inmunosupresión es sensible y específica de MI. La dosificación de la carga viral cuantitativa por el PCR es muy útil para detectar y monitorizar el virus en los pacientes asociados con afecciones malignas y linfoproliferativas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los pacientes con linfocitos atípicos, angina, fiebre, hepatoesplenomegalia, anticuerpos específicos positivos no presentan dificultades diagnósticas.

Frente a un cuadro clínico compatible con el diagnóstico de MÍ, pero con anticuerpos heterófilos negativos, deben tenerse presente los siguientes diagnósticos: infección por VIC, toxoplasmosis y hepatitis A. Estas enfermedades pueden ser diagnosticadas por medio de los test serológicos, aislamiento del virus y el test de Sabin-Feldman, la prueba de fijación del complemento y la detección de la IgM por medio del ELISA para la toxoplasmosis.

Otras condiciones que en ocasiones pueden confundirse son las infecciones por adenovirus, rubéola y la angina estreptocócica. La MÍ tiene la misma frecuencia de cultivos positivos al estreptococo que la población normal. Frente a una angina que no responde al tratamiento antimicrobiano en 48h aumentan las sospechas de MÍ.

Recientemente se ha descrito como causa de faringitis exudativa con rash escarlatiforme las infecciones por el *Corynebacterium hemolyticum*.

El problema diagnóstico más serio lo presentan aquellos casos con leucopenia y trombocitopenia. En estos casos está indicado el medulograma.

Síndrome postransfusional. Este síndrome se presenta entre la 2da. y la 4ta. semana, después de una transfusión sanguínea. Se caracteriza por fiebre de 2 a 3 semanas de duración asociada con una hepatitis de intensidad variable con ictericia o sin ella y la presencia en la periferia de linfocitos atípicos. Ocasionalmente suele presentarse un rash morbiliforme. Este cuadro clínico puede ser producido tanto por el VIC (más frecuente)

que por el VEB. Es un síndrome autolimitado y seguido de una recuperación completa.

Linfoma de Burkitt's (LB). El VEB está presente en el 96 % de los LB africanos.

Es un linfoma de las células B, de rápido crecimiento que afecta a los niños de una edad promedio de 7 años. Se presenta como un tumor que afecta principalmente a la mandíbula con invasión de las órbitas, ocasionalmente. Usualmente es multifocal con toma de órganos parenquimatosos. La forma epidémica raramente invade la médula ósea.

El 90 % de los africanos contienen episomas del EBV y solamente el 15 % de los LB americanos. La incidencia del LB aumenta notablemente después de la aparición de la epidemia provocada por el VIH.

Todos los pacientes con LB ya sean VEBpositivos o no tienen una translocación cromosómica. Las translocaciones relacionadas con el locus de las inmunoglobulinas en los cromosomas 14-22-2 y el locus del protooncogen c-myc en el cromosoma 8 (t 8-14) (t 2-8) (t 8-22) son identificadas en todos los casos de LB, resultando en la expresión del protooncogen c-myc cambiado, por las secuencias de regulación de las inmunoglobulinas.

El VEB actúa como cofactor en el LB, pues estimula a las células B a proliferar, que aumentaría la posibilidad de selección de células mutantes con sobreexpresión del c-myc.

La exposición constante al paludismo, actúa como un mitógeno para los linfocitos B infectados por el EVB., que contribuye a la proliferación policlonal de los linfocitos B infectado por el VEB. También impide el control de los linfocitos T sobre las células B infectadas. La incidencia ha disminuido en aquellas áreas donde ha sido reducida la incidencia de malaria por los programas de la erradicación del mosquito. Alguna protección es conferida a los pacientes portadores de sickle cell anemia que impide la infección por la malaria. Todos los pacientes con LB tienen cifras muy elevadas de anticuerpos VCA y EA que se relacionan con los riesgos a desarrollar el tumor.

Carcinoma nasofaríngeo (CN). Tiene una distribución mundial con dos formas de presentación, la endémica en China, Taiwan, Singapur, Hong-Kong y Malasia y una forma esporádica en América del Norte y el oeste de Europa. La asociación del VEB con este tumor es universal, independiente del tipo histológico y de su forma endémica o esporádica.

Este tumor se presenta con adenopatías cervicales, obstrucción nasal y de la trompa de Eustaquio y epistaxis. Todas las células malignas del CN indiferenciado contienen un alto número de episomas del VEB y

títulos elevados de anticuerpos del VEB de valor diagnóstico y pronóstico. Altos niveles de IgA al EA y al VCA pueden detectar individuos asintomáticos y pueden ser usados para el seguimiento terapéutico. El diagnóstico se realiza por la biopsia del tumor o de las adenopatías cervicales.

Tumores de músculo liso. Recientes investigaciones han demostrado la presencia de tumores de músculo liso (leiomiosarcoma) en niños inmunocomprometidos asociados con la infección por el VEB, demostrando que este virus puede infectar las células del músculo liso con expansión clonal.

Linfoma de los linfocitos B. En contraste con el LB que está asociado con un hospedero inmunocompetente, los síndromes linfoproliferativos asociados con la infección por el VEB son importantes complicaciones en hospederos con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas.

Ninguno de los linfomas a células B tiene cambios en los cromosomas como sucede con el LB. Todos los casos de linfoma cerebral solitarios están infectados latentemente por el VEB, asociando a este virus la responsabilidad del crecimiento neoplásico.

Estos síndromes linfoproliferativos atípicos, en su primera fase en pacientes transplantados, pueden ser tratados con efectividad disminuyendo la inmunosupresión, pero en la próxima fase, cuando se produce la conversión de policlonal a monoclonal, la proliferación es irreversible y notoriamente difícil de tratar.

Linfomas de las células T. Algunos tipos raros de linfoma de las células T, parecen estar asociados con la infección por el VEB, pues han sido detectados episomas monoclonales del VEB en los linfocitos T de estas neoplasias. Han identificado el ADN del VEB en los linfomas angiocéntricos de las células T (NK) nasales y extranasales, en las linfadenopatías angioinmunoblásticas y en los linfomas periféricos.

Enfermedad de Hodgkin's (EH). La mayoría de los pacientes con EH tienen anticuerpos elevados frente al VEB antes del desarrollo de la EH. La infección por el VEB aumenta el riesgo de la EH en un factor de 2 a 4. La EH de tipo de esclerosis nodular se asocia en el 25 % con la infección por el VEB.

La EH de tipo de celuridad mixta se asocia en el 50 % con la infección por el VEB.

La EH del tipo de predominio de linfocitos, raramente se asocia con esta infección. El VEB se ha localizado en las células de Reed-Stenberg y sus variantes son patognomónicas de la EH.

Carcinoma gástrico (CG). La asociación del CG con la infección por el VEB varía con la localización

geográfica y su tipo histológico. Más del 80 % de los tipos raros de los linfoepiteliomas son VEBpositivos. Como nota interesante la coinfección con el *Helicobacter pylori* está asociada con un riesgo reducido del CG.

Granulomatosis linfomatoide. Se caracteriza por infiltración hística por linfocitos atípicos y células plasmocitoides, que acompaña a una inflamación granulomatosa con patrones angiocéntricos y angiodesestructivos.

El órgano más afectado es el pulmón, pues en todos los casos se presentan nódulos pulmonares, así como también lesiones en la piel y en el SNC. Se han reportado casos asociados a la infección aguda por el VEB en pacientes inmunocomprometidos, y en pacientes con reactivación del VEB.

Otras enfermedades asociadas al VEB

Leucoplasia oral peluda (LOP). La LOP de la lengua es considerada como una lesión que anuncia la presencia de la infección por el VIH. Se acompaña de cambios linfoproliferativos en el epitelio de la lengua, pero no se trata de una afección maligna.

Se caracteriza por presentar parches leucoplásticos blanquecinos o blanco-amarillentos a lo largo de los bordes laterales y superficie inferior de la lengua. Son lesiones densamente adherentes a los tejidos vecinos, presentando a veces estrías transversales.

Su tamaño puede ser de 3 a 6 cm o tan extenso que cubran toda la superficie de la lengua.

Neumonitis intersticial linfocítica. (Ver Infecciones por el VIH).

Síndrome hemofagocítico linfocítico ligado al VEB.

Infección por el VEB crónica activa.

La infiltración infrecuente por el VEB dentro de las células inmunes no relacionadas con los linfocitos B caracteriza a esta formas frecuentemente fatales que se presentan con síntomas prolongados (>6 meses) y signos relacionados con la infección con el VEB incluyendo: fiebre, marcadas adenopatías, hepatoesplenomegalia, severa hepatitis, neumonitis intersticial y pancitopenia, La eritrofagocitosis histiocítica en la médula ósea y en órganos linfoides secundarios la distingue de la infección crónica activa por el VEB.

En la fase aguda de la infección crónica activa, la activación de las células T CD8+ son la principal diana. La hipersensibilidad a las picaduras de los mosquitos caracterizadas por bulas que se desarrollan hacia la necrosis es un fenómeno asociado a la infección crónica activa.

Inmunodeficiencias congénitas asociadas a enfermedades linfoproliferativas asociadas a la infección por el VEB.

- Enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X.
- Inmunodeficiencia común variable.
- Ataxia telangiectasia.
- Síndrome de Wiskott-Aldrich.
- Síndrome de Chediak-Higashi

Enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X (ELPX). Es una inmunodeficiencia combinada, con alteración en las funciones de los linfocitos B y T que se intensifica después de la infección por el VEB.

Antes de la exposición al VEB, la mayoría de los portadores del gen defectivo LPX son saludables. Algunos de ellos puede exhibir anomalías sutiles del sistema inmune (el 6 % presentan valores elevados de IgM y el 5 % hipogammaglobulinemia).

Con la exposición al VEB se desarrollan 3 fenotipos:

- Una mononucleosis fulminante, frecuentemente fatal en el 58 % de los casos.
- Afecciones linfoproliferativas incluyendo linfomas malignos en el 30 % de los pacientes.
- Disgammaglobulinemia en el 31 % aproximadamente.

Menos frecuente se presentan, anemia aplásica, linfoma, vasculitis y granulomatosis linfoide con vasculitis.

Un defecto del gen (XLP) debe ser considerado aún con ausencia de historia familiar en varones que se presenten con inmunodeficiencias común variables o una afección linfoproliferativa no usual con o sin evidencias de infección por el VEB.

Enfermedad linfoproliferativa ligada a las células B (ELPB). La infección por el VEB asociada a la ELPB ocurre en cerca del 10 % de los pacientes transplantados y el riesgo es mayor en los que desarrollan la infección primaria mientras están recibiendo altas dosis de inmunosupresores, la incidencia es mayor en los niños. El órgano donado es un vehículo común del virus y debido a que la inmunosupresión es marcada en el período inmediato postransplante, tiende a presentarse precozmente.

PRONÓSTICO

En general el pronóstico es bueno en los pacientes no inmunocomprometidos. La recuperación se presenta entre 1 a 4 semanas, algunas veces se extiende hasta 2 ó 3 meses. Las secuelas son excepcionales y la recuperación es total. Raramente pueden presentarse la muerte por ruptura esplénica, obstrucción de las vías aéreas, pericarditis aguda, miocarditis, invasión del SNC agranulocitosis y pancitopenia.

Un hecho bien conocido es la presencia de fatiga durante meses o años después de la infección por el VEB, pero hasta el momento no se conoce una relación específica entre el síndrome de la fatiga crónica y la infección por el EBV.

TRATAMIENTO

Medidas generales. Es necesaria la hospitalización en la fase aguda. Debe mantenerse el reposo en cama hasta que el paciente esté clínicamente recuperado. Debe prolongarse en caso de hepatitis.

Una vez dado de alta debe evitarse la práctica de deportes hasta la desaparición total de la esplenomegalia.

La palpación del abdomen y la exploración del bazo deben ser realizadas con suavidad. En los casos leves o moderados es suficiente el uso de analgésicos y antipiréticos.

Terapia específica. No hay tratamiento específico para la MÍ. Los casos graves asociados a síntomas de obstrucción de las vías respiratorias superiores por la tumefacción y edema de las amígdalas y la faringe, deben ser tratados con cursos cortos de esteroides para mejorar la permeabilidad de estas vías. También deben emplearse los esteroides en presencia de esplenomegalia masiva, miocarditis, anemia hemolítica y en el síndrome hemofagocítico.

La dosis de la prednisona es de 1 mg/kg/día por vía oral durante 7 días. Dosis máxima 60 mg por 24h.

El acyclovir, aunque tiene una actividad antiviral *in vitro* contra el VEB, no ha demostrado beneficios en los pacientes con infección por el VEB, con la posible excepción de los pacientes VIH positivos con leucoplasia peluda.

La disminución de la terapia inmunosupresora es beneficiosa en los pacientes con linfoproliferación inducida por el VEB como sucede con el síndrome linfoproliferativo por el VEB.

El tratamiento para el VEB no tiene valor probado en los síndromes linfoproliferativos por el VEB.

Papiloma virus

El Papiloma virus (PV) está relacionado con varias enfermedades epiteliales, sobre todo del epitelio de la piel y las mucosas y comprende desde las verrugas vulgares hasta neoplasias benignas y malignas. Globalmente las infecciones por el virus del papiloma (VP) constituyen un problema de salud importante, pues el 10 % de la población mundial puede presentar verrugas de una forma o de otra.

CAUSA

El VP es un miembro de la familia *Papovaviridae*, es clasificado como un virus ADN de doble cadena que

replica exclusivamente en el epitelio escamoso estratificado y que usa la diferenciación del epitelio para regular su replicación. Más de 100 serotipos han sido identificados y de ellos el 30 % infectan el aparato genital. Cada uno de estos serotipos tiene una localización anatómica y una historia natural específica. Los virus causantes de las verrugas no genitales, son generalmente distintos de aquellos que causan las lesiones anogenitales. De estos últimos solo un pequeño número tiene una fuerte asociación con las neoplasias malignas. Comúnmente los VP pueden ser divididos en: cutáneos no genitales, mucosos genitales y displasias-epidérmicas verruciformes.

EPIDEMIOLOGÍA

Las verrugas cutáneas se presentan en los niños de edad escolar con una prevalencia tan alta como del 50 %. Aproximadamente las dos terceras partes regresan de forma espontánea dentro de los 2 años siguientes.

La transmisión es de persona a persona (de piel a piel) por contacto. En las localizaciones múltiples que son frecuentes, la autoinoculación es un factor de transmisión.

Las células basales son el blanco del virus, por lo que el menor daño epitelial sea un prerrequisito para la transmisión. La transmisión por fomites parece posible por la transmisión común de las verrugas plantares entre los escolares y también por la transmisión asociada al baño en las piscinas públicas.

Con respecto a la ocupación, aquellos trabajadores que manipulan carne o pescado tienen una mayor incidencia de verrugas en sus manos como consecuencia de la infección por los VP sobre todo por el tipo-7. El trabajo en un ambiente húmedo predispone a las verrugas periungueales.

La papilomatosis respiratoria de inicio juvenil se presenta en el 50 % de los casos, en niños <5 años y la transmisión se produce al pasar el feto por el canal del parto en gestantes infectadas, sobre todo por los tipos 6 al 11 del VP. La laringe y en particular las cuerdas vocales es el sitio de localización más frecuente y se expresa por ronquera. Esta infección tiende a ser recurrente, severa y debilitante para el niño. Ha sido reportada después de un nacimiento por cesárea. Su período de incubación máximo se desconoce, pero parece ser de por lo menos 6 meses.

Las verrugas anogenitales son transmitidas por contacto sexual, pero también pueden ser adquiridas en el momento del parto o por transmisión a partir de una localización no-genital. Cuando estas lesiones se identifican en niños prepuberales cerca de la infancia, debe tenerse en cuenta el abuso sexual. Evidencias de infección genital por el VP han sido identificadas en el

38 % de las adolescentes femeninas activas sexualmente.

La infección por el VP del cuello del útero ha sido estudiada intensamente por su asociación con el carcinoma genital. Por razones hasta ahora no conocidas, la zona transición del cuello donde el epitelio glandular columnar es reemplazado por el epitelio escamoso estratificado, es particularmente sensible a la transformación neoplásica después de una infección por el VP. El ano también presenta una zona similar de transición.

La prevalencia del ADN/VP en las mujeres con carcinoma cervical es del 85 %. Los posibles factores de riesgo serían: la adquisición de la infección en una edad temprana, alta paridad, y menos importantes, el hábito de fumar, el uso de anticonceptivos y las infecciones de transmisión sexual.

El período de incubación es desconocido, pero se estima que tiene un rango de 3 meses a varios años. El virus adquirido por el neonato en el momento del parto puede no causar manifestaciones clínicas en varios años.

PATOGENIA

El virus penetra en el epitelio por medio micro-abrasiones e infecta las stem-cells epiteliales que están localizadas en la capa celular epitelial basal. En estas células y en sus progenitoras, el virus replica su ADN episómico usando dos proteínas: E1 (precoz) y E2 (tardía). Cuando ocurra la diferenciación de la replicación de las células epiteliales a los queratinocitos maduros, la proteína estructuralmente tardía E2, interviene y ensambla en el núcleo del virión maduro y es liberado en el interior de las células epiteliales superficiales. La infección del epitelio por el VP produce una falla en la diferenciación de los queratinocitos, cuando estos llegan a los lagos superficiales de la piel. El epitelio infectado muestra una proliferación de los lagos espumosos causando un aumento en el grosor del epitelio.

El conocimiento de la transcripción del VP estimula a comprender su forma de comportarse como los oncovirus. Muchas investigaciones se han dirigido hacia las regiones precoces de las proteínas E6 y E7, pues ambas funcionan como factores de transactivación que regulan la transformación celular. Las interacciones complejas entre las proteínas E6 y E7, transcriben las proteínas, resultando en una perturbación del proceso normal que regula la síntesis del ADN celular. Estas perturbaciones causadas por E6 y E7 se realizan por medio de la disrupción de las oncoproteínas p53 y la proteína del retinoblastoma (Rb) respectivamente, contribuyendo al desarrollo del cáncer anogenital.

Las lesiones causadas por el VP pueden ser agrupadas en: lesiones con poca malignidad potencial (genotipos 6 al 11) que causan verrugas genitales visibles exofílicas que muy infrecuentemente progresan a lesiones premalignas o malignas, mientras que otros genotipos como los 16, 18, 31, 33 y 35 están fuertemente asociados con displasia cervical o malignidad. Las lesiones pueden estar infectadas por varios virus en forma simultánea.

Las infecciones por VP de bajo riesgo tienen un alto porcentaje de cura espontánea, mientras que las de alto riesgo tienden a persistir.

Se ha reportado un posible incremento de la incidencia de lesiones genitales de alto riesgo en los adolescentes, por lo que se hace necesario establecer programas de prevención de las enfermedades de transmisión sexual en los adolescentes que incluyan las infecciones por VP.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las lesiones de piel características de la infección por el VP son; proliferantes, populosas e hiperqueratóticas. Pueden ser únicas o múltiples y limitadas a zonas anatómicas propias de la infección por el VP. En las mucosas, las lesiones suelen ser más benignas y tienen un aspecto de coliflor.

La infección por el VP humano produce tumores epiteliales (verrugas) de la piel y membranas mucosas. Las verrugas no genitales cutáneas incluyen: verrugas cutáneas, plantares, verrugas planas, filiformes y epidermodisplasia verruciformes. Cuando el virus toma las mucosas se pueden localizar en: región ano-rectal, oral, nasal, conjuntiva y también en el aparato respiratorio (papilomatosis).

Las verrugas comunes de la piel adoptan formas variadas: forma de cúpula, con proyecciones cónicas que le dan el aspecto a su superficie un aspecto rugoso. Frecuentemente son múltiples y asintomáticas, localizándose en las manos y alrededor o debajo de las uñas. Cuando se trombosan, las pequeñas venas dérmicas aparecen en las verrugas como unos puntos negros.

Las verrugas de la planta de los pies pueden ser dolorosas y se acompañan de marcada hiperqueratosis con algunos puntos negros.

Las verrugas planas (verrugas juveniles) se localizan en la cara y las extremidades en los niños y adolescentes, son pequeñas, múltiples, indoloras y raramente adquieren formas papilomatosas. Las verrugas filiformes se localizan en la cara y el cuello.

Las características clínicas de la infección ano-rectal varían de una infección prácticamente inaparente a una lesión conocida como "condiloma acuminado" que

se caracteriza por ser una verruga que presenta una superficie parecida a la coliflor y del color de la piel, que varía en tamaño desde unos pocos milímetros a varios centímetros de diámetro. En los varones, puede localizarse en el cuerpo del pene, en el meato, en el escroto y en el área perineal. También puede localizarse en las márgenes del ano que puede ser un signo de abuso sexual. En las hembras, las localizaciones más frecuentes son: en los labios mayores, áreas perianales, y más raro en la vagina y el cuello uterino.

La mayoría de las verrugas anogenitales son asintomáticas, pero en ocasiones causan prurito, sensación de quemadura, dolor local o sangramientos.

El condiloma acuminado ha sido reportado al nacer y en el período perinatal. El ADN del VP ha sido identificado en la mucosa nasofaríngea, mucosa oral de los lactantes, en el líquido amniótico y orofaríngeo después de un parto por cesárea.

La mayoría de las verrugas anogenitales en los niños son producidas por los serotipos 6 ó 11, más raramente por el serotipo 2 en los niños mayores.

Algunos tipos del VP están asociados con la displasia genital y el carcinoma cervical, aunque virtualmente todos los tipos de VP genitales están asociados con la neoplasia intraepitelial, pero sobretodo los serotipos 16 y 18 (70 %).

Papiloma laríngeo

Es una neoplasia benigna epitelial, que consiste en un núcleo central de tejido conjuntivo fibroso cubierto por un epitelio escamoso. Las cuerdas vocales es el sitio más frecuentemente afectado. Clínicamente se caracteriza por presentar manifestaciones clínicas relacionadas con la obstrucción de las vías aéreas, frecuentes recurrencias y tendencia a diseminarse por el aparato respiratorio. Se ha reportado un mayor riesgo de malignidad. Los cambios de la voz y la presencia de un llanto anormal son síntomas claves.

Se describen dos formas clínicas: la forma juvenil y la adulta. La forma juvenil se presenta en los niños menores de 5 años. El 28 % se presenta en los menores de 6 meses y el 57 % en los menores de 2 años. El 80 % de los casos de papiloma laríngeo son producidos por los serotipos 6 y 11 del VP.

Epidermodisplasia verruciforme

Es una enfermedad rara que se caracteriza por lesiones extensas de la piel inducidas por el VP. Las lesiones pueden recordar las verrugas planas, pero preferentemente simula la tiña versicolor cubriendo el torso y las extremidades. Se cree que esta enfermedad

es el resultado de una deficiencia de la inmunidad mediada por células. Suele aparecer durante la primera década de la vida, pero su transformación maligna siempre se desarrolla en la edad adulta, en la tercera parte de los casos. Los tipos 5, 8, 14, 17, y 20 del VP son los tipos más frecuentes aislados y como dato interesante los pacientes de la raza negra no desarrollan tumores epiteliales malignos a partir de esta lesión.

Neoplasia cervical intraepitelial

Se trata de un estado permisible de displasia cervical. Es un diagnóstico citopatológico usado para identificar la cantidad de epitelio envuelto en cambios displásicos.

La manifestación más común producida por PV es una infección latente que se identifica por la presencia del PV/ADN sin ninguna lesión demostrable. Aproximadamente el 20 % de las adolescentes sexualmente activas presentan este tipo de infección.

La lesión más frecuente detectada clínicamente en las adolescentes y/o mujeres es la llamada lesión escamosa intraepitelial de menor grado, que estará presente en el 25 % de las adolescentes infectadas. Esta lesión es considerada como cambios celulares benignos asociados al PV que la mayoría regresan de forma espontánea sin ningún tipo de tratamiento.

Menos frecuentemente el PV produce cambios celulares más severos, es la llamada lesión escamosa intraepitelial de alto grado. Es considerada como una lesión precancerosa que raramente progresa a cáncer invasivo, que se presenta en el 0,4 a 3 % de las mujeres sexualmente activas, mientras que el cáncer invasivo se presenta en el 14/100 000 de las mujeres adultas. En los niños estos porcentajes son casi cero.

El PV está ligado a varios carcinomas in situ del aparato genital en el hombre y la mujer e incluye: carcinoma del pene, escroto, vulva y ano.

DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los casos el diagnóstico es clínico. En su localización genital puede utilizarse la colposcopia con aplicación de ácido acético al 3 ó 5 % (vinagre) que hace que la lesión se torne blanquecina. No es específica y se reportan falsos positivos. En casos de dudas debe utilizarse el estudio histológico por biopsia. Están disponibles test para la detección del ácido nucleico del PV en las células cervicales.

El diagnóstico de las lesiones cervicales LIE (lesiones intraepiteliales escamosas) o el cáncer se identifican por medio de los test citológicos. Se trata de un

screening no confirmatorio y se indican después del inicio de la actividad sexual. El límite superior para el test es de 18 a 21 años para identificar aquellas mujeres que no tienen actividad sexual relevante.

TRATAMIENTO

La mayoría de las verrugas no-genitales regresan espontáneamente, pero en ocasiones persisten por meses o años. El tratamiento en estos casos no está bien definido. Algunos se basan en la destrucción física o química del epitelio infectado como la aplicación de ácido salicílico o la crioterapia con nitrógeno líquido. El tratamiento diario con tretinoin ha sido útil en el tratamiento de las verrugas planas diseminadas en el niño.

Debe evitarse en todo lo posible el deterioro cosmético que pudiera presentarse en el curso del tratamiento.

La cimetidina oral a dosis moderadamente elevadas (25 a 40 mg/kg/día/2 a 3 meses) se ha empleado en casos de verrugas refractarias, pero su eficacia no ha sido demostrada por ensayos clínicos controlados.

El tratamiento óptimo de las verrugas ano-rectales no ha sido identificado. Una minoría regresa espontáneamente en algunos meses. La aplicación de resinas de podophyllum o el podofilox (el mayor ingrediente citotóxico de la resina de podophyllum) suele ser el tratamiento inicial. Otras modalidades serían: crioterapia, ácido tricloroacético, imiquimod, electrocauterio, lasser y el tratamiento quirúrgico. Aunque muchas formas de tratamiento pueden ser efectivas como tratamiento inicial, ninguna erradica la infección por el VP del tejido normal alrededor de la lesión. Por lo tanto, las recurrencias son frecuentes probablemente por reactivación y no por reinfección.

La infección por el VP de la cerviz en las adolescentes es frecuente y puede estar asociado con una displasia epitelial, por lo que deben ser tratados por ginecoobstetras especializados en esta patología.

La papilomatosis laríngea es difícil de tratar. Las recurrencias locales son muy frecuentes y se hacen necesarios procedimientos quirúrgicos. La diseminación de la infección a la tráquea, bronquios o parénquima pulmonar es rara. El interferón puede ser de beneficio en pacientes con recurrencias frecuentes.

Interferón. Los interferones INFs tienen actividad antiproliferativa y antiviral, y se han reportado varios ensayos clínicos sobre su utilidad en la infección por el VP.

Su empleo puede ser indicado de forma tópica, intralesión y sistémica, a dosis variadas en los pacientes con condiloma y en la displasia cervical.

Los resultados del interferón intralesión son contradictorios. Para algunos el 60 % de las lesiones remiten,

comparado con el 20 % en los controles placebos. Las recaídas se presentan entre el 20 y 30 %.

Todos los INFs (α , β y γ) son igualmente efectivos. En los pacientes con lesiones múltiples o en las recurrentes, los INFs son menos efectivos. Tampoco son efectivos en los pacientes inmunodeprimidos y en los VIHpositivos.

Estudios controlados del empleo del interferón en forma sistémica demuestran una remisión completa por 3 meses en el 20 % de los casos. Se considera que la monoterapia con los INFs acelera la remisión en aquellos pacientes con antecedentes previos de remisiones, pero no aumenta significativamente el rate de curación.

Los ensayos clínicos con el INF como monoterapia en la papilomatosis laríngea han sido pocos. Un estudio señala beneficios significativos en pacientes tratados con una dosis de 5 MÍ U/m² por 28 días. En general los resultados son contradictorios.

PRONÓSTICO

Las lesiones por el PV recurren a pesar de todas las formas de tratamiento empleadas y en el 50 % de los infectados se presenta una segunda o tercera recurrencia. Esto debe ser conocimiento de los familiares. El pronóstico de la infección cervical es mucho mejor con el 80 al 90 % de curaciones después de un simple tratamiento.

Las infecciones severas y recurrentes deben orientar hacia un estudio de su estado inmunológico.

PREVENCIÓN

Vacunación. En el momento actual existen dos tipos de vacunas. Las vacunas profilácticas que previenen la adquisición del virus y que por métodos de ADN recombinante se ha aislado la proteína L1 mayor de la cápsida (virus-like particle) que imita la estructura del virus natural y produce altos títulos de anticuerpos neutralizantes específicos; y las terapéuticas (en fase de investigación), que se emplearían para erradicar las células infectadas. Estas vacunas terapéuticas utilizan los mecanismos efectores mediados por las células T antígeno específicos que usa el sistema inmune para controlar y erradicar la infección que incluyen las células T CD8 citotóxicas y la secreción de citoquinas.

Las vacunas profilácticas están licenciadas en algunos países. Existen dos tipos: la cuativalente (Merck) contra los serotipos 6, 11, 16 y 18; y la bivalente (GlaxoSmith Klein) contra los serotipos 16 y 18. Ambas se administran en 3 dosis (0 a 1/2 a 6 meses) y a la misma dosis 0,5 mL. Estudios clínicos han demostrado que ambas vacunas son altamente efectivas.

La edad de administración se discute. Si se administra a los 11 a 12 años es un esfuerzo por producir inmunidad antes de que el adolescente sea sexualmente activo que es cuando suele adquirirse la infección. Según estudios, el 7,4 % de los adolescentes inician la actividad sexual antes de los 13 años, la tercera parte durante el 9no. grado escolar y las dos terceras partes al final del preuniversitario.

La introducción de la vacuna no elimina la necesidad del empleo del test de screening del cáncer cervical, que continúa siendo esencial para detectar el cáncer u otras lesiones precancerosas causadas por otras cepas del VP, así como cualquier cáncer en mujeres no vacunadas.

Parainfluenza

Los virus de la familia *Parainfluenza* se caracterizan por ser los responsables causales de una variedad de enfermedades respiratorias agudas frecuentes en los lactantes y niños pequeños. Se asocia sobre todo con la laringotraqueítis, bronquitis, bronquiolitis y el crup.

CAUSA

Son virus ARN clasificados como *Paramyxovirus*. Tiene un ARN de cadena simple no segmentado con una cubierta lipídica. Se han identificado 4 tipos antigénicamente distintos: los tipos 1, 2, 3 y 4 con dos subtipos el 4a y el 4b.

Sus determinantes antigénicos principales son las proteínas con propiedades de hemoaglutinación (proteína HN) y de fusión celular (proteína F) (Cuadro 113.4).

Cuadro 113.4. *Paramyxoviridae*.

Genus	Patógeno humano
<i>Morbillivirus</i>	Virus del sarampión
<i>Paramyxovirus</i>	Virus parainfluenza 1 al 4 Virus de la parotiditis
<i>Pneumovirus</i>	Virus syncytial respiratorio Metapneumovirus

EPIDEMIOLOGÍA

El virus de la parainfluenza se cree que es transmitido de persona a persona, por contacto directo de las manos con las secreciones respiratorias y a la exposición de las secreciones nasofaríngeas contaminadas en forma de microgotas y los fomites, Se trata de una infección universal que se presenta en forma esporádica o epidémica.

El virus tipo 1 suele producir brotes de infección respiratoria sobretodo en forma de crup principalmente en otoño.

El virus tipo 2 también suele producir infecciones respiratorias, frecuentemente asociado a los brotes del

tipo 1, pero tienden a ser menos graves, irregulares y menos frecuentes.

El virus tipo 3 produce sus brotes durante la primavera y el verano, en climas templados, sobre todo los años en que los brotes del tipo 1 y del tipo 2 no se presentan.

Los dos virus tipo 4 son reconocidos con menos frecuencia, habitualmente en forma esporádica y menos severa.

La infección primaria por los virus tipos 1 y 2 ocurren en niños entre 2 y 6 años. El tipo 3 es endémico y puede causar infecciones en los niños menores de 6 meses y en los dos primeros años de vida, es una causa mayor de las infecciones del aparato respiratorio en los lactantes. La reinfección puede ocurrir a cualquier edad, es menos severa y causa IRA.

Infecciones severas del aparato respiratorio con eliminación prolongada del virus se pueden presentar en los pacientes inmunodeprimidos, en estos casos el virus puede afectar los ganglios linfáticos y el hígado.

Los pacientes inmunocompetentes con infección primaria eliminan el virus entre 3 y 6 días antes de las manifestaciones clínicas, hasta 10 días después en que desaparecen. Como promedio, la eliminación del virus tipo 1 es de 4 a 7 días, pero puede prolongarse 2 semanas. El virus tipo 3 emplea de 8 a 9 días, pero puede llegar a 3 semanas.

El período de incubación es de 2 a 6 días.

PATOGENIA

El virus replica en el epitelio respiratorio sin muestras de diseminación sistémica. Tiene una tendencia a producir sus infecciones en las vías aéreas de mayor tamaño, posiblemente por su mayor replicación en la laringe, tráquea y bronquios. La destrucción de las células epiteliales en el TRS puede complicarse con la infección bacteriana secundaria y con una traqueítis bacteriana. La obstrucción de la trompa de Eustaquio puede predisponer a una infección secundaria del oído medio con la posible instalación de una otitis media aguda.

La infección por el virus de la parainfluenza se produce en forma rápida después de la inoculación del virus.

El mecanismo de la lesión que produce el virus se desconoce, algunos virus producen la fusión célula-célula. Durante el proceso del brote del virus, la integridad de la membrana se pierde y el virus puede ser eliminado por medio de la apoptosis.

También se ha señalado como posible mecanismo la destrucción por medio de mecanismos inmunes, sobre todo por medio de la inmunidad celular, pues los niños que presentan serias deficiencias de este tipo de

inmunidad, tienen dificultades en el aclaramiento del virus de la parainfluenza tipo 3.

El nivel de la IgA es el mejor predictor de la susceptibilidad a la infección. La reinfección particularmente con el virus 3 se produce cuando la inmunidad de la mucosa comienza a declinar.

La dificultad de los niños que padecen de defectos severos en los linfocitos T para eliminar el virus tipo 3 sugiere la participación de la inmunidad adaptativa en la infección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones por los virus parainfluenza en su mayoría están localizadas en el aparato respiratorio superior. El virus de la influenza es el agente causal mayor de las laringotraqueobronquitis (crup), pero también causan otras infecciones respiratorias como: IRA, neumonía y bronquiolitis. Estas infecciones suelen ser severas en los pacientes inmunocomprometidos.

Las infecciones producidas por estos virus no se asocian con fiebre elevada y excepto la febrícula, es raro encontrar síntomas generales. En casos raros este virus produce parotiditis.

DIAGNÓSTICO

No existen manifestaciones hematológicas ni bioquímicas específicas. El virus puede ser aislado de las secreciones nasofaríngeas usualmente entre 4 y 7 días. El diagnóstico serológico se hace retrospectivamente por un aumento significativo (cuádruplo o más) del título de anticuerpos entre muestras tomadas al inicio de la infección y durante la convalecencia; puede ser confuso, pues este aumento de los anticuerpos heterotípicos puede ser causado por otros serotipos del virus de la influenza o por el virus de la parotiditis. Además, las infecciones no siempre se acompañan de un aumento significativo de anticuerpos homotípicos. Todo esto hace que el diagnóstico se realice en la mayor parte de los casos pediátricos sobre la base de las características clínicas y epidemiológicas.

El estudio radiológico del cuello ha sido usado para confirmar el diagnóstico de la laringotraqueobronquitis y eliminar otras causas que producen crup en los niños. En un caso típico, la vista frontal mostrará un estrechamiento de la columna de aire laríngeo 5 a 10 mm por debajo de las cuerdas vocales, causado por el edema de la mucosa (signo del campanario). En la vista lateral puede mostrar sobredistensión (bolonamiento) de la hipofaringe durante la inspiración.

Los beneficios que aporta realizar una radiografía del cuello para diferenciar entre el crup laríngeo, epiglotitis y traqueítis bacteriana han sido controversiales. Este

signo ha sido reportado en los niños sin crup (como una variante normal) y también en niños con epiglotitis. En reportes de investigadores del Children's Hospital of Philadelphia, usando la placa lateral, señalan una sensibilidad del 93 % y una especificidad del 92 % para el diagnóstico de la laringotraqueobronquitis viral. A pesar de estos reportes, la mayoría de los expertos consideran que el diagnóstico del crup viral es clínico y que no se requiere una radiografía del cuello, pues se puede retardar la administración del tratamiento apropiado.

En el diagnóstico diferencial deben tenerse presente las siguientes entidades: traqueítis bacteriana, epiglotitis, cuerpos extraños, deficiencia del inhibidor de la D1 estearasa y el laringoespasmo psíquico.

COMPLICACIONES

En los niños con fiebre elevada acompañada de síntomas respiratorios graves debe pensarse en la posibilidad de una infección sobreañadida (traqueítis bacteriana) con presencia de material purulento por debajo de la epiglotis y las cuerdas vocales. Otra complicación frecuente es la otitis media.

No debe nunca olvidarse que estos niños pueden complicarse con obstrucción de las vías aéreas importante, que requiere una rápida intervención médica para restablecer las vías aéreas.

TRATAMIENTO

No está disponible tratamiento antiviral específico. El tratamiento es, por lo tanto, de sostén.

Para los niños con obstrucción severa en pacientes hospitalizados, se emplea la epinefrina racémica en aerosol a la dosis de 0,1 mL/kg de una solución al 1 % o 4 mL de la preparación al 1/1 000. Este tratamiento reduce el edema subglótico y parece que disminuye la necesidad de intubación.

Esteroides orales o parenterales. Después de décadas de debate sobre el beneficio potencial del empleo de esteroides sistémicos en los pacientes con crup viral, actualmente se recomienda su empleo en los niños con forma severa, moderadas y aún en las ligeras. Ejercen su acción beneficiosa al disminuir el edema de la mucosa laríngea por medio de sus acciones antiinflamatorias. La mejoría clínica se presenta a las 2 ó 6h del inicio del tratamiento.

La dexametasona parenteral en dosis altas (mayores de 0,3 mg/kg) o la dexametasona oral a la dosis de 0,15 a 0,6 mg/kg o las nebulizaciones de esteroides, han demostrado que disminuyen la severidad, la duración de los síntomas y el período de hospitalización. También es efectiva a la dosis de 0,15 mg/kg/vía oral en los pacientes ambulatorios con crup moderados o ligeros.

Clásicamente, la humidificación y la exposición al aire frío favorecen la disminución del edema de la mucosa y la fluidificación de las secreciones, no obstante nunca se ha comprobado su valor por medio de estudios controlados.

La indicación de antibióticos está asociado a la presencia de infección bacteriana secundaria.

Parvovirus B19 (eritema infeccioso-5ta. enfermedad)

El parvovirus B19 (PB19) está asociado a una variedad de síndromes clínicos que incluyen: eritema infeccioso (EI), crisis aplásticas en pacientes con anemia hemolítica crónica, infección intrauterina con hydrops fetal, artropatía, vasculitis y supresión de la médula ósea persistente en pacientes inmunodeprimidos.

CAUSA

El parvovirus B19 es un miembro del genus *Erythrovirus* perteneciente a la familia *Parvoviridae*; es el único de esta familia patógeno para el ser humano. Está formado por una cápsida proteica icosaédrica sin envoltura que contiene un ADN de cadena simple de 5,5 kb de longitud y tiene un solo serotipo conocido, y su replicación se realiza en células activas mitóticamente. Por su limitado genoma, este virus requiere de factores celulares del huésped presentes en la fase tardía S del ciclo celular para su replicación. El PB19 se propaga solamente en las células eritropoyéticas derivadas de la médula ósea, células del cordón umbilical y células primarias del hígado fetal. Es resistente al calor y a los disolventes.

En 1983 *Anderson y col.* identificaron al PB19 como el agente causal del eritema infeccioso.

EPIDEMIOLOGÍA

El PB19 tiene una distribución universal y es una causa común de infección en los humanos, que son los únicos hospederos conocidos. Infecciones clínicamente aparentes tales como el rash y las crisis aplásticas transitorias son más prevalentes en los escolares con el 70 %, ocurre entre los 5 y 15 años. La seroprevalencia aumenta con la edad y entre el 40 y el 60 % de los adultos tienen evidencias de infección primaria.

La transmisión es por vía respiratoria, probablemente por medio de grandes gotas provenientes de la nasofaringe, lugar por donde se elimina el virus. La transmisión intrafamiliar en el hogar varía del 15 al 30 % con contactos susceptibles (las madres se infectan más que los padres). Otro modo de transmisión sucede por la sangre y sus derivados. Dada la resistencia del virus a

los solventes, la transmisión por los fomites puede ser importante en las instituciones infantiles, pero no ha sido documentada. Otro modo de transmisión sería la vertical entre madre y su feto. Casos de EI pueden ocurrir esporádicamente o como parte de un brote epidémico comunitario sobretodo en niños escolares. El 50 % de los niños son seropositivos a los 15 años de edad y en las personas mayores, más del 90 %. En los pacientes con EI el período de contagiosidad se extiende desde antes del inicio de la infección hasta la aparición del rash u otros síntomas asociados. En contraste, los pacientes con crisis aplásticas son contagiosos desde antes del inicio de los síntomas y una semana después y aún más. La transmisión por pacientes con crisis aplásticas al personal del hospital puede ocurrir.

El período de incubación es de 4 a 14 días, pero puede ser mayor (21 días).

El rash y la artralgia pueden aparecer de 2 a 3 semanas después de la adquisición de la infección.

PATOGENIA

La célula diana principal del PB19 es la línea celular eritroide y más específicamente durante el estadio de pronormoblasto. El virus lisa esta célula e induce su disminución progresiva, por lo que causa una detención transitoria de la eritropoyesis, careciendo de efecto sobre la línea celular mielóide. Este tropismo se debe al antígeno P de los eritrocitos, también conocido como globoside que parece que actúa como el receptor del virus.

Los pacientes con afecciones asociadas con hemólisis crónica y aumento del recambio eritrocitario son muy sensibles a las alteraciones de la eritropoyesis. La infección por el PB19 produce una interrupción transitoria de la formación de hematíes y una caída brusca de la hemoglobina, que suele obligar al empleo de transfusiones repetidas. El conteo de reticulocitos disminuye a casi 0 como resultado de la lisis de los precursores infectados. La inmunidad humoral es crucial en controlar la infección. La IgM específica aparece después del 1 al 2 día y va seguida de IgG/B19 con la consiguiente resolución de la infección y la aparición de la reticulocitosis y el aumento de la hemoglobina.

La infección en voluntarios sanos produce una enfermedad bifásica. Entre los días 7 y 11 después de la inoculación del virus, se desarrolla una viremia con un cuadro clínico caracterizado por: fiebre, malestar general asociado a una infección respiratoria superior leve. El conteo de reticulocitos disminuye a 0,1 % con un ligero descenso en la hemoglobina clínicamente insignificante, que se normaliza y los síntomas clínicos desaparecen cuando se presentan los anticuerpos específicos. A los 17 a 18 días de la inoculación del virus varios pacientes presentaron un rash asociado con artritis.

Las crisis aplásticas transitorias parecen ser consecuencia directa de la acción del virus, mientras que el exantema y la artritis parece ser una respuesta inmune posinfecciosa

Los pacientes con alteraciones de la inmunidad humoral tienen un riesgo mayor de padecer de infecciones persistentes por el PB19 que se manifiestan por una anemia aplástica transitoria, pero también se han reportado neutropenia, trombocitopenia y falla de la médula ósea.

Los niños con leucemia tratados con quimioterapia, las inmunodeficiencias congénitas y los pacientes VIH positivos están en riesgo de presentar infecciones crónicas por el PB19.

Las infecciones del feto y el neonato son muy similares a las de los pacientes inmunodeprimidos. El PB19 se asocia a la hidropesía fetal no inmunitaria y a la muerte intrauterina o no, cuando la gestante sufre una primoinfección. El PB19 puede atravesar la barrera placentaria y llegar al feto durante la infección primaria de la madre. Los efectos citopáticos del PB19 son observados primariamente en los eritroblastos de la médula ósea y en los sitios de eritropoyesis extramedular del hígado y el bazo. La infección fetal puede ocurrir precozmente como a la 6ta. semana de gestación cuando la eritroblastos están presentes en el hígado fetal, después del 4to. mes la hematopoyesis cambia para la médula ósea. En algunos casos, la infección fetal produce una severa anemia fetal y una falla cardíaca con alto gasto. El hidropes fetal sobreviene asociado a la mortalidad fetal. Esto también puede producirse por el efecto directo del PB19 en el miocardio contribuyendo a la falla cardíaca.

Sin embargo, la mayoría de las veces la infección por el PB19 en las gestantes termina con un parto a término con recién nacidos normales. Algunos de estos lactantes asintomáticos se ha reportado que presentan una infección crónica posnatal con una significación desconocida.

Enfermedades asociadas al parvovirus B19

Eritema infeccioso (EI). El EI también llamado 5ta. enfermedad se comporta como una enfermedad benigna, moderadamente infecciosa, que cura espontáneamente y que afecta fundamentalmente a los niños entre 4 y 12 años y su signo más característico es el rash.

La fase prodrómica es leve y consiste en: cefaleas, febrícula y síntomas ligeros de infección respiratoria superior.

La erupción se produce en tres fases y no siempre resulta evidente.

La fase inicial se caracteriza por el rash típico que aparece primero en los carrillos como un eritema difuso de las mejillas (mejillas abofeteadas). En la segunda fase la erupción se extiende con rapidez al tronco y partes proximales de las extremidades, en forma de un eritema maculoso difuso.

De una forma rápida aparece la tercera fase con resolución central del eritema que adquiere un aspecto reticulado en encaje que puede aparecer o evanecerse por el baño, sol y el ejercicio físico. No hay afectación de las palmas de las manos ni plantas de los pies y la erupción tiende a ser más notable en las superficies de extensión. En los niños mayores y en los adultos se puede asociar el prurito. El rash cede espontáneamente sin descamación, pero tiende a reaparecer y desaparecer en 1 a 3 semanas.

Manifestaciones articulares. Son poco frecuentes en los niños y en los pacientes con crisis aplásticas. La artralgia y la artritis aguda son las manifestaciones clínicas de los adultos y los adolescentes (poliartropatía simétrica aguda) en los que las manifestaciones dermatológicas (44 %) son menores o evanescentes. Las articulaciones tomadas con mayor frecuencia son: manos, muñecas, rodillas y tobillos de forma asimétrica y es predominante en el sexo femenino. Aunque los síntomas pueden persistir o recurrir por meses y años, la mayoría de las veces regresan en unas pocas semanas. Recientemente, se ha documentado la aparición de descamación en las palmas de las manos y plantas del pie en los adultos siguiendo las manifestaciones articulares.

Infección por el PB19 en la mujer embarazada. Aproximadamente el 50 % de las mujeres en edad fértil son seronegativas al PB19 y por lo tanto, susceptibles de adquirir la infección si se exponen al virus. La infección primaria en la madre se asocia a la hidropesía fetal no inmunitaria y muerte fetal intrauterina. Sin embargo, la incidencia de esta complicación es del 5 % o menos.

El mecanismo de la enfermedad en el feto (sistema inmune inmaduro) parece ser una aplasia eritroide inducida por el virus en el momento de la marcada proliferación eritroide del feto con la consecuente anemia intensa, insuficiencia cardíaca con alto gasto e hidropesía fetal. El ultrasonido fetal y la determinación de la α -fetoproteína ayudan marcadamente al diagnóstico que debe realizarse antes de las 20 semanas de gestación. El ADN viral ha sido identificado en abortos infectados. El 2do. trimestre parece ser el período más sensible. La pérdida del feto aparece en cualquier estadio. Muchos niños nacen a término normales aún aquellos que presentan ultrasonidos con evidencias de hidrops fetal.

La anemia congénita asociada a la infección ha sido reportada en pocos casos y puede confundirse con

otras formas de anemia congénita como el síndrome de Diamond-Blackfan. La infección fetal con el virus B19 ha sido asociada con defectos al nacer.

Crisis aplásticas transitorias. Se ha confirmado una asociación entre la infección por el PB19 y las crisis aplásticas transitorias de las anemias hemolíticas. En estos pacientes se produce una interrupción temporal de la eritropoyesis y una reticulocitopenia absoluta con una caída brusca de la hemoglobina. Por lo general, el episodio se autolimita y raramente es fatal. Los reticulocitos reaparecen a los 7 a 14 días y la reactivación de la médula ósea ocurre en 3 semanas como promedio, seguido de la normalización del conteo de eritrocitos.

Contrariamente a lo que ocurre en el EI, estos pacientes presentan las siguientes manifestaciones clínicas: toma del estado general, fiebre y letargia, asociados con síntomas y signos de anemia intensa como palidez, taquicardia y taquipnea. La erupción es rara, los niños que padecen de anemia falciforme pueden presentar crisis dolorosas vasooclusivas.

La infección por el PB19 puede desencadenar una crisis aplástica transitoria en un paciente portador de una anemia hemolítica hasta entonces no diagnosticada.

El dato de laboratorio más importante para el diagnóstico es la presencia de pro-eritroblastos gigantes vacuolados.

Infección por el PB19 en pacientes inmunocomprometidos. Los niños con alteraciones en la inmunidad, sobre todo de la inmunidad humoral, pueden presentar infecciones crónicas por el PB19. La forma clínica más frecuente es la eritroblastopenia crónica y la aplasia eritroide crónica. Estas formas crónicas de la infección se presentan en niños con tratamiento quimioterápico por neoplasias, en los pacientes con SIDA o con inmunodeficiencias primarias. Se reportan buenos resultados terapéuticos con el empleo intravenoso de dosis altas de inmunoglobulinas en estos casos.

Miocarditis. La infección por el PB19 ha sido reportada asociada a miocarditis en fetos, lactantes y pocos adultos. El diagnóstico se basa en los test serológicos o por medio de la identificación del ADN del PB19 en el tejido cardíaco. Esto es posible, pues las células miocárdicas fetales expresan el receptor antígeno P. y en los estudios histológicos muestran una infiltración linfocítica predominante.

El virus puede considerarse como una causa potencial de miocarditis linfocítica sobretodo en el lactante.

COMPLICACIONES

En los niños mayores se han reportado artralgia o artritis que persisten después de la resolución de la infección. También se han reportado: púrpuras

trombocitopénicas, síndrome hemofagocítico sobre todo en pacientes con disfunción inmunológica.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

En esta infección se han reportado una variedad de erupciones atípicas en la piel. Muchas se manifiestan como petequiales o purpúricas con evidencias o no de vasculitis confirmada por las biopsias de piel.

Entre estas erupciones atípicas se ha descrito el síndrome papular purpúrico de guantes y medias (ver Infecciones virales atípicas). Este síndrome se caracteriza por fiebre, prurito, edema doloroso con un eritema de localización distal en las extremidades que adopta la forma de los guantes y las medias. Es autolimitado y se resuelve en varias semanas. Se diagnostica su causa por los test serológicos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección por el PB19 es puramente clínico. La determinación de la IgM/PB19 es el mejor marcador de la infección reciente o aguda. La IgM/PB19 aparece poco después del inicio de la infección y persiste entre 6 u 8 semanas. También puede utilizarse la seroconversión de sueros pareados con aumento de 4 veces los niveles iniciales. La determinación del la IgG/PB19 sirve como marcador de infección pasada o de inmunidad.

En los pacientes inmunodeprimidos se hace necesario para el diagnóstico la determinación del ADN viral por el PCR o la hibridización del ADN.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

No hay tratamiento antiviral específico. Como se ha señalado, se utiliza la inmunoglobulina i.v. para tratar la anemia y la insuficiencia medular asociada al PB19 en los pacientes inmunodeprimidos. En los pacientes con infección por el VIH, la administración de la inmunoglobulina puede producir una regresión de la anemia.

Se han reportado casos aislados de hidropesía fetal tratados con transfusiones intraútero e inmunoglobulinas, pero no se recomiendan de un modo general.

Los niños con aplasia eritroide inducida por el PB19 (crisis aplástica) sufren una viremia muy intensa y resultan marcadamente infecciosos. Deben ser aislados para evitar la diseminación de la infección a otros niños susceptibles o al personal sanitario. Este aislamiento debe mantenerse no menos de una semana y hasta que el paciente esté afebril. Las trabajadoras sanitarias gestantes no deben participar en el cuidado de estos pacientes.

En la actualidad, no se dispone de vacuna para este virus.

Parotiditis

Las parotiditis (paperas) fueron infecciones frecuentes en nuestro país antes de la aplicación de la vacunación con la triple viral. Al igual que el sarampión y la rubéola el empleo de esta vacuna en una forma universal las convierte en enfermedades erradicables.

CAUSA

La papera es causada por un *Paramyxovirus* de la familia *Paramyxoviridae* que también incluye el virus de la parainfluenza. Se trata de un RNA virus de una simple cadena, presenta dos proteínas mayores en su superficie: la hemoaglutinina-neuraminidasa y la proteína de fusión. Existe un solo tipo antigénico que tiene una especial aptitud por los tejidos ganglionares y nerviosos. Otras posibles causas de parotiditis bilateral incluyen el VCM, los enterovirus y el VIH, y en caso de parotiditis unilateral los agentes causales serían: infecciones bacterianas, tumores y obstrucciones de los conductos parotídeos

EPIDEMIOLOGÍA

El hombre es el único hospedero conocido. El virus se ha aislado en la saliva, sangre, orina, LCR, encéfalo y otros tejidos infectados. Se transmite por contagio directo de persona a persona por vía respiratoria por medio de las microgotas expectoradas. También por fomites contaminados por la saliva y posible por la orina.

La contagiosidad comienza 8 días antes del inicio de las primeras manifestaciones clínicas y dura entre 8 y 9 días después de la aparición de la inflamación parotídea y la fiebre. Pueden ser contagiosos los casos abortivos y subclínicos. No se ha reportado la presencia de portadores sanos. La inmunidad celular y humoral es duradera y persiste de por vida. La infección durante el primer trimestre del embarazo puede aumentar la frecuencia de abortos espontáneos, pero no hay pruebas de que cause malformaciones congénitas.

El período de incubación es de 16 a 18 días, pero algunos casos pueden producirse entre 12 y 25 días después de la exposición.

En Cuba, el empleo universal de la vacunación con la vacuna triple viral ha prácticamente erradicado esta enfermedad.

PATOGENIA

El virus produce una infección generalizada después de su entrada por la orofaringe, posteriormente se produce la replicación viral con viremia subsiguiente infectando las glándulas y el tejido nervioso. El virus puede ser aislado de la saliva, sangre, orina y el LCR.

La glándula afectada presenta edema e infiltración linfática.

La patogenia de la meningoencefalitis puede ser de dos maneras: una infección primaria de la neurona o una encefalitis posinfecciosa con desmielinización.

Forma parotídea. Es la forma de presentación más común. El período prodrómico es muy breve entre 1 y 3 días y se caracteriza por síntomas poco específicos: anorexia, cefaleas, fiebre y malestar general.

El período de estado. Su dato clínico fundamental es la inflamación de la parótida unilateral o bilateral y, en este caso, las dos parótidas pueden inflamarse simultáneamente o con varios días de diferencia. La forma bilateral es la más frecuente (75 % de los casos). A menudo se asocian las glándulas submaxilares y las sublinguales. La tumefacción tiene las siguientes características al examen físico: se sitúan detrás del borde posterior del maxilar inferior (rama ascendente) delante del esternocleidomastoideo, así como debajo y delante del pabellón auricular al cual desvía hacia fuera. La tumefacción se suele apreciar mejor por la inspección que por la palpación al ser esta blanda y de bordes no bien definidos.

La fiebre suele durar entre 3 y 7 días y es de intensidad variable. Los niños mayores señalan que el dolor aumenta con la masticación y lo localizan en el oído. El examen físico de la mucosa bucal al nivel del segundo molar se observa una pequeña zona eritematosa correspondiente con la desembocadura del conducto de Stensen (mal llamado de Stenon).

El dolor y la tumefacción pueden llegar a su máxima intensidad el 2do. o 3er. día, seguido de la recuperación en un período de una semana o menos (Fig. 113.8).



Fig. 113.8. Tumefacción de la parótida.

La toma de las glándulas submaxilares puede acompañar a la parotiditis o presentarse aisladamente. La tumefacción se localiza en la región submaxilar solo apreciable la mayoría de las veces por la palpación y debe ser diferenciada de la adenitis submaxilar. Puede presentarse una zona de inflamación al nivel del conducto de Wharton. La tumefacción de las glándulas sublinguales en el suelo de la boca es difícil de identificar y puede acompañarse de tumefacción submentoniana.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe realizarse en lo posible de la parotiditis causada por otros virus, pero en general es muy difícil: virus coxsackie, influenza, parainfluenza 1 y 3, el VIH y el VIC.

También debe diferenciarse de las adenopatías inflamatorias, parotiditis recurrente, cálculos en el conducto de Stensen's, tumores y el síndrome de Mikulicz.

Meningoencefalitis

Más del 50 % de los pacientes con parotiditis tienen pleocitosis en el LCR, pero menos del 10 % presentan manifestaciones clínicas. Este grupo de niños presenta síntomas y signos como: cefaleas, vómitos, rigidez de nuca o desorientación precediendo o siguiendo la aparición de la tumefacción parotídea, con un LCR con pleocitosis de menos de 500 células/mm³, aunque en ocasiones pueden llegar hasta 2 000 a predominio casi exclusivo de linfocitos y cultivos positivos al virus de la parotiditis.

Casos diagnosticados clínicamente como meningitis aséptica sin parotiditis ocurren durante la "estación de las paperas" indicando que puede ser producida por el virus de la parotiditis. Esto se ha comprobado durante algunos brotes por el aislamiento del virus en el LCR. La meningitis aséptica generalmente tiene un buen pronóstico sin secuelas.

Orquitis-epididimitis

Una manifestación común de la parotiditis especialmente en niños pospuberales y en los adultos es la orquitis-epididimitis usualmente unilateral que puede resultar en atrofia del testículo afectado.

El comienzo suele ser brusco, con elevación de la temperatura, escalofríos, náuseas, cefaleas y un dolor abdominal de localización baja y cuando se localiza en el lado derecho pueden simular una apendicitis. El testículo afectado es doloroso a la palpación y aparece tumefacto con la piel edematosa u enrojecida. La duración promedio es de 4 días y entre el 30 y el 40 % evolucionan hacia la atrofia. En el 13 % de los casos se produce una disminución de la fertilidad, pero raramente una esterilidad completa. Las gónadas femeninas también pueden afectarse.

Pancreatitis

El diagnóstico de pancreatitis debe ser considerado en los niños mayores que presentan parotiditis asociada con dolor epigástrico, fiebre, escalofríos, vómitos y un nivel alto en los valores de la amilasa sérica. Muchos de estos pacientes tienen una forma clínica autolimitada moderada. El aumento de la amilasa sérica es común aún en aquellos con parotiditis sin síntomas de pancreatitis.

Miocarditis

Las manifestaciones serias son muy raras, pero formas ligeras o moderadas pueden ser más comunes de lo que se piensa. Esta toma cardíaca puede explicar el dolor precordial, la bradicardia y la fatiga algunas veces presentes en los adolescentes y los adultos. El ECG suele mostrar depresión del segmento ST. Está presente en el 13 % de los adultos.

Artritis

Se puede presentar en los adultos una poliartralgia migratoria e incluso artritis. Es muy rara en los niños. Se localiza en las grandes articulaciones: rodillas, tobillos, hombros y muñecas. Los síntomas pueden durar pocos días hasta 3 meses. Como promedio 2 semanas.

Tiroiditis

Es poco frecuente en los niños. En los adultos de presenta una tumefacción dolorosa difusa del tiroides una semana después de la tumefacción de la parótida. En estos casos se desarrollan anticuerpos antiroideos.

Otras complicaciones menos comunes son: mastitis, glomerulonefritis, trombocitopenia, ataxia cerebelosa, mielitis transversa, trastornos de la audición y posible diabetes mellitus insulino dependiente. El virus de la parotiditis se disemina por vía sanguínea a todo el organismo y explica el por qué de la invasión tan variada de los órganos y sistemas.

DIAGNÓSTICO

En ausencia de la parotiditis o cuando la sintomatología es atípica se hace necesario el diagnóstico por el laboratorio. Este se basa en el aislamiento del virus o en su lugar los test serológicos.

El virus de la parotiditis puede ser aislado en cultivo de tejidos de los exudados faríngeos, saliva, orina o en el LCR, en muestras tomadas durante la primera semana de la enfermedad.

Un aumento significativo en los títulos del anticuerpo IgG en dos muestras separadas, la primera durante la fase aguda y la segunda dos semanas después (seroconversión)

o un aumento 4 veces en los títulos después, es una evidencia de la infección por el virus. También puede realizarse el diagnóstico en una muestra simple del suero cuando se detecta la IgM específica contra el virus.

TRATAMIENTO

El tratamiento es sintomático. No existen drogas antivirales específicas.

El niño debe guardar cama durante la fase aguda, pero no hay datos estadísticos que indiquen que con esta medida se eviten las complicaciones.

La dieta debe ser a la capacidad de masticación del paciente y deben evitarse los alimentos o bebidas de sabor ácido.

La orquitis requiere reposo en cama y el empleo de suspensorios y analgésicos para calmar dolor. En los casos rebeldes, algunos recomiendan esteroides que disminuyen la inflamación y la tensión del parénquima comprimido dentro de la albuginea, aliviando el dolor y puede disminuir los riesgos de atrofia. Es importante calmar la ansiedad del adolescente recordándole lo raro de la esterilidad (10 %) y la ausencia de impotencia como complicación.

PREVENCIÓN

Vacunación. No fue hasta 1977 que se recomendó la vacunación universal en compañía del sarampión y la rubéola, lo que conformó la vacuna triple viral. Esto fue seguido de una dramática disminución del 98 % en los casos reportados en 1985.

Se trata de una vacuna de virus atenuados (cepas B de Jeryl Lynn) que ha sido usada por más de 3 décadas. La vacuna de la parotiditis es administrada en los niños rutinariamente, combinada con el sarampión y la rubéola (MMR) a los 12 a 15 meses de edad, con una segunda dosis a los 4 a 6 a 12 años. Se administra por vía subcutánea a la dosis de 0,5 mL.

Esta vacuna está contraindicada en niños con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas.

Las reacciones adversas que han sido reportadas son: fiebre, cefaleas, rash, reacciones locales en el sitio de la inyección, convulsiones febriles, reacciones alérgicas, artritis y trombocitopenia.

Poliomielitis

Es una enfermedad infecciosa sistémica de gravedad variable producida por un grupo de enterovirus (virus de la polio, VP), que afectan el SNC y en especial la sustancia gris de las astas anteriores de la médula, con parálisis y secuelas motoras graves.

CAUSA

Los VPs son virus ARN que no tienen envoltura y pertenecen a la familia *Picornaviridae*, del genus

Enterovirus que incluye 3 serotipos antigénicamente distintos, por lo que no existe inmunidad cruzada entre los serotipos. Después de la introducción de la vacuna oral, el 85 % de los casos son producidos por el serotipo 1.

EPIDEMIOLOGÍA

La aplicación universal de las vacunas de Sabin y Salk ha tenido como resultado la casi completa erradicación global de la poliomielitis.

La infección solo ocurre en humanos. Su transmisión es por medio de las vías fecal-oral y oral-oral (respiratoria). La infección es más frecuente en los lactantes y niños jóvenes estrechamente relacionados con condiciones higiénicas pobres. El virus ha sido aislado de las heces fecales 2 semanas antes de la parálisis y varias semanas después.

El riesgo de presentar parálisis después de la infección aumenta con la edad. Con el empleo masivo de la vacunación oral, en Cuba, la poliomielitis ha sido erradicada.

Desde 1979 se han reportado casos de poliomielitis asociados con la vacuna oral.

La comunicabilidad de los VPs es mayor poco tiempo antes y después del inicio clínico de la enfermedad, cuando el virus está presente en la garganta y es eliminado en altas concentraciones por las heces fecales. El virus persiste en la garganta cerca de una semana después del inicio de la infección y es eliminado por las heces fecales por varias semanas y más raramente por meses. El paciente es potencialmente contagioso todo el tiempo en que el virus sea eliminado por las heces fecales. En los pacientes vacunados con la vacuna oral, el virus persiste en la garganta entre 1 ó 2 semanas y se elimina por las heces fecales por varias semanas y en casos más rara la eliminación puede persistir por más de 2 meses. En los pacientes inmunodeprimidos el virus puede excretarse por períodos prolongados de más de 6 meses.

El período de incubación de la poliomielitis abortiva es de 3 a 6 días. En las formas paralíticas este período es de 7 a 21 días, pero en ocasiones puede ser más corto (4 días).

PATOGENIA

La puerta de entrada del virus puede ser la faringe o el intestino, utilizando un receptor genéticamente determinado que incluye el receptor del poliovirus (PVR), penetra en la célula y libera el RNA que es capaz de producir proteínas responsables de su replicación y frena la síntesis proteica de la célula huésped, sintetizan además elementos estructurales que componen la cápsida. Las partículas maduras se producen en 6 a 8h, son liberadas en el ambiente por medio de la disrupción celular. Entonces el virus entra a través del aparato

gastrointestinal. El sitio primario de replicación es la célula M en el intestino delgado, se infectan los ganglios y ocurre la viremia primaria (menor) después de 2 a 3 días. El virus germina en varios sitios: SRE, células del tejido adiposo con grasa parda y en el músculo esquelético llegando probablemente al SNC por medio de los nervios periféricos (el virus casi nunca es cultivado en el LCR en pacientes con enfermedad paralítica). Con la aparición de los primeros síntomas no relacionados con el SNC, ocurre una segunda viremia (mayor) probablemente como resultado de la marcada replicación del virus en el SER. Se desconoce cómo penetra el virus en el SNC, pero una vez dentro, el virus puede cruzar las vías neurales afectando múltiples zonas del SNC. A partir de este paso, el virus de la polio se desvía del curso de las otras infecciones por enterovirus, por la capacidad de este virus de producir una amplia necrosis en las neuronas de la sustancia gris del cerebro, pero sobre todo en la médula espinal (neuronas motoras y autónomas). El aspecto histológico más característico de la infección por los VPs es la distribución de las lesiones; las principales zonas afectadas son la sustancia gris de las astas anteriores de la médula y los núcleos motores de la protuberancia y el bulbo. Las neuronas del mesencéfalo y la circunvolución frontal ascendente se lesionan en forma menos severa.

En la médula, las lesiones no muy extensas causan parálisis y la toma de la formación reticular que contiene los centros vitales que controlan la respiración y la circulación pueden tener un pronóstico catastrófico. La toma de las astas intermedias y dorsales y la raíz de los ganglios dorsales de la médula causan la hiperestesia típica y las mialgias de la poliomielitis en su fase aguda. Otras neuronas afectadas son el vermis del cerebelo, la sustancia nigra y más raramente el núcleo rojo de la protuberancia.

Una toma variable puede ocurrir en el tálamo, hipotálamo y el núcleo pálido, así como la corteza motor.

Los lactantes adquieren la inmunidad transmitidas por sus madres la cual desaparece a las 4 a 6 semanas. La inmunidad activa después de la infección natural es de por vida, pero protege de un solo serotipo.

Los anticuerpos neutralizantes aparecen varios días después de la infección como resultado de la replicación del virus en las células M del aparato intestinal y tejido linfóide. Esta producción precoz de la IgG circulante protege contra la invasión del SNC. La inmunidad local intestinal de la infección por medio de la IgA es una defensa importante contra las preinfecciones subsecuentes del aparato gastrointestinal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aproximadamente el 95 % de las infecciones por los VPs son asintomáticas. En el 5 % de las infecciones

se presenta un síndrome parecido a la influenza no específico, 1 a 2 semanas después de la infección (poliomielitis abortiva) que dura 2 ó 3 días y completa resolución. La meningitis aséptica ocurre en del 1 al 5 % de los casos unos pocos días después que la enfermedad menor se ha retirado.

Forma no paralítica. En el 1 % de los pacientes con los síntomas de la forma abortiva, pero en los cuales la cefalea, náusea y vómitos son más intensos y se acompañan de dolencias y rigidez de los músculos posteriores del cuello, tronco y las extremidades a la que puede asociarse una parálisis fugaz de la vejiga y constipación. En las dos terceras partes de estos niños transcurre un espacio de tiempo corto sin síntomas entre la primera fase (enfermedad menor) y la segunda fase (enfermedad mayor toma del SNC). Esta evolución en dos fases es menos frecuente en los adultos, en los cuales el curso es más insidioso. La rigidez de nuca y la de la columna vertebral es la base del diagnóstico de la polio paralítica durante la segunda fase.

La forma de parálisis aguda, asimétrica con arreflexia en la extremidad afectada ocurre del 0,1 al 2 % de las infecciones. La enfermedad paralítica residual que toma las neuronas motoras (poliomielitis paralítica) ocurre en 1 de cada 250 infecciones.

Se pueden presentar formas clínicas con toma de los pares craneales y parálisis de los músculos respiratorios. El LCR se caracteriza, al igual que otras meningitis virales, por moderada pleocitosis a predominio de linfocitos.

Los adultos que adquieren la infección (la forma paralítica) durante la niñez pueden desarrollar el síndrome pospoliomielitis 30 a 40 años después. Este se caracteriza por dolores musculares y exacerbación de la debilidad muscular.

Poliomielitis vacunal

Aunque es una forma rara, prácticamente excepcional, debe ser tenida en cuenta cuando existe el antecedente de la administración reciente de la vacuna antipolio oral. Se presenta en pacientes con defectos en la inmunidad. Para prevenir estos casos, los pacientes inmunodeprimidos deben ser vacunados con la vacuna parenteral tipo Salk. El riesgo de adquirir la poliomielitis asociada a la vacuna oral es de 1 en 2,4 millones de dosis y el riesgo después de la primera dosis es de 1 en 750 000 dosis.

DIAGNÓSTICO

El virus de la poliomielitis puede ser aislado por cultivo de células de muestras tomadas de la faringe,

orina, heces fecales y más raramente del LCR. Dos o más muestras de heces o de exudados faríngeos con un intervalo entre ellos de por lo menos 24h deben ser obtenidos para el aislamiento del virus, en pacientes sospechosos de poliomielitis paralítica, precozmente en el curso de la infección, idealmente dentro de los 14 días de iniciada. La muestra de heces fecales es la más recomendada para los cultivos, pues contiene mayor cantidad de virus.

Debe ser señalado que el test de más valor para confirmar el diagnóstico de la infección, es el cultivo del virus en las muestras de heces fecales y de la garganta lo más precozmente posible.

TRATAMIENTO

No se dispone de agentes antivirales efectivos contra el virus de la poliomielitis.

El tratamiento está basado en medidas de soporte. En la fase aguda los pacientes deben ser internados, aislados y sometidos a una vigilancia permanente en un ambiente tranquilo.

El reposo es fundamental para la prevención del aumento y extensión de la parálisis. El tratamiento postural debe siempre ser tenido en cuenta por su importancia: la cama debe ser dura, evitar el peso de la ropa sobre los pies y mantener una posición adecuada para prevenir deformidades y contracturas. La aplicación de compresas húmedas calientes sobre los músculos alivia el dolor y el espasmo.

La fisioterapia comenzará cuando las parálisis han cesado, su objetivo es estimular su recuperación, evitar las contracturas, retracciones, deformidades y procurar una buena adaptación funcional. Debe ser realizada por personal especializado.

El mayor desafío está representado por las manifestaciones respiratorias de la enfermedad. Su presencia es una indicación para el traslado del paciente a unidades de terapia intensiva especializadas.

MEDIDAS DE CONTROL

Vacunación. Existen dos tipos de vacunas diferentes: la vacuna de virus inactivados de uso parenteral (subcutánea o intramuscular) tipo Salk y la vacuna de virus vivos atenuados tipo Sabín de administración oral. Ambas vacunas contienen los 3 serotipos del virus de la poliomielitis.

Estas vacunas son altamente antigénicas y efectivas en la prevención de la enfermedad.

La administración de la vacuna tipo Salk produce una seroconversión del 95 % para los 3 serotipos, después de la 2da. dosis y del 99 al 100 % después de la 3ra. La inmunidad es prolongada, quizás de por vida. La inmunidad de las mucosas de esta vacuna tiene menor

extensión que la producida por la vacuna oral. Los niños inmunizados con la vacuna Salk excretan el virus por las heces fecales, pero no por la orofaringe.

La vacuna oral tipo Sabín produce una inmunidad sostenida probablemente de por vida. La inmunización con 2 o más dosis induce una respuesta de anticuerpos séricos excelente y un alto grado de inmunidad intestinal contra las reinfecciones por el VPs, que explica su efectividad en controlar la circulación del virus salvaje.

Ambas vacunas pueden ser administradas concurrentemente con otras vacunas recomendadas en los niños.

En nuestro país, la vacunación con la vacuna oral tipo Sabín se realiza mediante campañas dirigidas por el Ministerio de Salud Pública.

Polyomaviruses

Los *Polyomaviruses* que junto con el *Papillomaviruses* constituyen la familia de los *Papoviridae*, son virus ADN pequeños y sin envoltura.

Los dos polyomaviruses que infectan a los humanos son el virus JC y el virus BK que comparten el 75 % de su homología genómica, pero son distintos antigénicamente.

Ambos virus tienen un tropismo especial por el riñón, y el virus JC también infecta los oligodendrocitos del cerebro y los linfocitos. Es el agente causal de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) que es una enfermedad fatal dismielinizante, que ocurre casi exclusivamente en inmunodeprimidos como los VIH positivos, los pacientes que padecen de leucemias, tumores y en los trasplantes de órganos. El LMP asociado al VIH puede ocurrir durante la recuperación inmune siguiendo al tratamiento con TARSA.

Aproximadamente el 50 % de los niños en Estados Unidos están infectados por el virus BK a los 3 ó 4 años de edad y con el virus JC los de 10 a 14 años; el 60 al 80 % de los adultos serán seropositivos para ambos virus.

PATOGENIA

La infección es latente durante toda la vida en el epitelio renal, en los oligodendrocitos y en los linfocitos. El LMP es causado por la reactivación del papovavirus JC endémico (polyomavirus). Su sitio de reactivación se desconoce. Son candidatos: médula ósea y el SRE. Solo el 10 % de los infectados muestran evidencias de reactivación.

La reactivación con viremia se produce con una frecuencia que se incrementa con la edad y es más común en los pacientes inmunocomprometidos.

No se conoce cómo el LMP se desarrolla. Se consideran las siguientes alternativas: cuando el virus

residente en el SNC se reactiva, cuando el virus es reactivado y llega al cerebro por vía sanguínea por intermedio de los linfocitos o por forma libre directa.

Los genes de VIH tales como el tat, pueden ser capaces de transactivar el virus JC promoviendo directamente. Este sería un nuevo mecanismo patogénico tras la inmunosupresión.

La viremia del BK y el JC se detectan por el PCR en el 2,6 al 13,2 % respectivamente en personas menores de 30 años y en el 9 al 50 % en los mayores de 60 años.

Es en los trasplantes de médula ósea y en los trasplantes de órganos sólidos donde estos virus tienen una marcada importancia clínica. La reactivación del virus BK y el virus JC con presencia de viruria asintomática se identifica en el 10 al 50 % de los pacientes que han recibido un trasplante de médula ósea. El efecto citopático directo de la reactivación por el virus BK se expresa en el uréter del riñón donado, por medio de una lesión ulcerosa localizada en él y una estenosis ureteral en unos pocos pacientes sometidos a trasplantes renales. También se ha asociado este virus BK con la presencia de cistitis hemorrágica prolongada en paciente que han recibido un trasplante de médula ósea.

La LMP se produce por la infección lítica del virus de los oligodendrocitos productores de mielina y una infección abortiva de los astrocitos. Esta leucoencefalopatía ocurre solamente en los pacientes inmunocomprometidos sobre todos en los pacientes infectados por el VIH, pues está presente en el 50 % de los pacientes VIH positivos y también en el 5 % de las autopsias de los pacientes con SIDA. Es importante señalar que se ha reportado que con el empleo del método TARSA para el tratamiento del SIDA la LMP prácticamente regresa o no se presenta en la mayoría de los pacientes así tratados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tiene un inicio insidioso de síntomas focales incluyendo trastornos de la conducta, del habla, motores, cognoscitivos y visuales. Raramente presentan cefaleas, convulsiones y rigidez de nuca. Tiene una evolución subaguda en varias semanas.

La LMP produce un deterioro neurológico progresivo que evoluciona hacia la muerte en 6 meses.

Examen físico. Se caracteriza por los signos neurológicos focales: afasia, hemiparesia, ataxia, ceguera cortical, anormalidades en la mirada conjugada, progresando hacia la cuadriparesia y el coma. En ocasiones raras se presentan signos difusos y no focales.

DIAGNÓSTICO

El LCR es normal con un ligero aumento de las proteínas.

En el virus JC puede ser detectado su ADN en el LCR por medio del PCR, pero el diagnóstico definitivo solo se realiza por medio de la biopsia cerebral. Ahora se tiende a ser más conservador y utilizar la identificación del ADN en el LCR como definitivo.

Las secuencias del polyomavirus han sido identificadas en los tumores humanos (osteosarcoma, mesoteliomas y los tumores cerebrales ependimomas, glioblastomas y otros). Su papel causal en la ontogénesis humana permanece incierto.

MORTALIDAD Y MORBILIDAD

En la era del tratamiento antes del empleo del TARSA, el pronóstico era siempre mortal en un período de 4 a 6 meses. Con el advenimiento de esta forma de terapia para el SIDA (TARSA) se han demostrado supervivencias más prolongadas. Con una media de 114 semanas (2,2 años).

Priones

Infeción por priones (*Proteinaceus infectious particles*) (antiguos virus lentos)

Las encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) comprenden un grupo de síndromes neurodegenerativos raros, rápidamente progresivos y universalmente fatales, que afectan a los humanos y a los animales y que se caracterizan por: degeneración neuronal, gliosis, cambios espongiformes y la acumulación de una proteína amiloide anormal resistente a las proteasas conocida como priones proteicos. Son proteínas infecciosas que se autogeneran y que no contienen ADN. Fueron descubiertas por *Stanley B. Prusiner* en la década del 80.

CAUSA

La proteína: prion (proteína codificada por un gen celular) presenta dos isoformas:

La isoforma normal conocida como (PrPc) así llamada por su localización celular, ha sido descubierta en los tejidos de los mamíferos (ovinos, bovinos, hámster, visón y los ratones), así como en los humanos. Es una sialoglicoproteína que se sintetiza en el retículo endoplasmático, se modifica en el aparato de Golgi y se transporta hacia su posición definitiva en la superficie celular. Se degrada por medio de las proteasas.

La isoforma anormal conocida como (PrPSc) o proteína del Scrapie (enfermedad de las ovejas o cabras con prurito lumbar con tendencia a rascarse contra objetos fijos), es la forma infecciosa y presenta resistencia a la degradación por las proteasas.

En 1998, *Prusiner* y *Hsiac* pudieron comprobar que las enfermedades humanas causadas por los priones podrían ser hereditarias. De esta forma obtuvieron clones de PrPc en un paciente afectado con la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker (EGSS) y lo compararon con los genes del PrPc de un individuo sano y encontraron una anomalía en el paciente enfermo, un punto de mutación (mutación puntual).

En el enfermo se encuentra solamente un cambio de un par de bases comparándolo con los pares de bases de una persona sana. Este cambio alteraba la información contenida en el codón donde el aminoácido leucina es sustituido por la prolina en la PrPc del enfermo, posteriormente se han establecido grandes relaciones entre la mutación y la enfermedad. Desde entonces más de 20 mutaciones, inserciones y deleciones del gen han sido identificados.

Esto pudiera resumirse de esta forma:

PrPc + (mutación en el codón 102 L/P) ----PrPSc-- Enfermedad.

No se conoce cómo la propagación de la PrPSc daña las neuronas. En cultivos celulares, la conversión del PrPc normal a la forma PrPSc ocurre en el interior de las neuronas, después se acumula en los lisosomas, las que una vez repleta de PrPSc pueden imaginablemente romperse y dañar las células, todas estas células dañadas mueren, creándose agujeros en el cerebro. Los priones pueden revivir y atacar otras células.

En resumen, los trabajos de *Prusiner* demostraron: identificación de la proteína responsable de la enfermedad, el gen de la mutación puntual, codificada por el propio organismo que padece la enfermedad y que es un componente normal en las personas sanas, encontrándose en forma abundante en la superficie de las neuronas. También demostró que el prion es una forma modificada de la proteína normal, que es capaz de modificar la proteína normal y convertirla en anormal. El prion pudiera actuar como molde para que la proteína normal adquiriera su forma infectante.

En resumen, el cambio de la estructura de la proteína puede producirse por dos mecanismos:

- Mutación en el gen normal (enfermedad de Creutzfeld-Jacob)
- Consumo de alimentos (enfermedad de las vacas locas), en este caso el alimento contiene la proteína alterada en su estructura (prion). Esta proteína causaría la transformación de las proteínas celulares normales ("pro-priones") en proteínas anormales (priones).
- Esta hipótesis ha sido ampliamente aceptada, pero no de forma universal, pues algunos consideran que el agente pudiera tener pequeños genomas del ácido

nucleico no identificados hasta el momento y que sería preferible llamarlos virus atípicos para lo que se ha sugerido el nombre de "virino".

EPIDEMIOLOGÍA

La forma clásica de la ECJ es muy rara, aproximadamente un caso por millón de habitantes.

El período de incubación de la forma iatrogénica es de 1,5 a 30 años o más y depende de la ruta de exposición. El comienzo suele presentarse entre los 60 y 69 años. La forma familiar se inicia 10 años antes y es mucho más frecuente (10 % de los casos).

Ensayos clínicos señalan a la historia familiar como único factor de riesgo reconocido. La sangre o sus componentes así como sus derivados han sido considerados como factores de riesgo, pero no hay suficientes datos para apoyarlo.

El EET afecta también a los animales. La forma más común y mejor conocida es el es la scrápie en el carnero y la encefalitis espongiiforme bovina conocida como la enfermedad de las vacas locas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las EET humanas incluyen:

- Enfermedad de Creutzfeld-Jacob (ECJ)
- Enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheiker (EGSS)
- Insomnio familiar fatal (IFF).
- Insomnio esporádico.
- Kurú.

Todas las EET tienen síntomas y lesiones histológicas similares y son de evolución lenta con períodos de incubación muy prolongados y las lesiones mayores están localizadas en el SNC (degeneración espongiiforme de la materia gris cortical cerebral).

El ECJ clásico puede ser esporádico (eECJ) (85 % de los casos), familiar (fECJ) en el 25 % de los casos o iatrogénico (iECJ) en el 1 % de los casos y una nueva variante (vECJ). La forma iatrogénica se adquiere por medio de inyecciones de hormonas cadavéricas pituitarias, injertos de duramadre, trasplante de córneas, instrumental medicoquirúrgico y electrodos encefalográficos profundos.

El ECJ comienza con un síndrome demencial en el 70 % de los casos. Se manifiesta por un defecto progresivo de la memoria, de la personalidad y otras funciones corticales. El resto de los casos (30 %) se inician por un síndrome cerebeloso conformado por ataxia y disartia. Las mioclónicas se presentan en el 80 % de los casos. La muerte se presenta en semanas o meses, pero supervivencias mayores de un año se presentan en el 10 % de los pacientes con formas esporádicas del ECJ.

La variante (vECJ) se diferencia por su aparición a la edad joven y predominar los síntomas psiquiátricos, así como manifestaciones sensoriales y un retardo en la aparición de los otros signos neurológicos clásicos y una evolución más prolongada.

Se ha señalado que dos enfermedades: la enfermedad familiar de Alzheimer en los adultos y la enfermedad de Alpers en los niños (convulsiones asociadas con hemiparesia y un estado espongiiforme de la materia gris cortical) pueden ser causadas por infecciones de agentes similares.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico positivo solo puede realizarse por estudios de biopsias de los tejidos nerviosos.

TRATAMIENTO

No existe tratamiento específico, solamente medidas de sostén. Deben ser dirigidas a la demencia fulminante, a la espasticidad, rigidez y las convulsiones cuando estén presentes. Es importante el apoyo psicológico a los familiares.

MEDIDAS DE CONTROL

No están disponibles vacunas para el control de las EET. Tampoco se ha demostrado respuesta inmune a la enfermedad.

Es obligado el uso de hormonas recombinantes y el riguroso control de los donantes de córneas y duramadre.

Deben emplearse las reglas establecidas para el aislamiento de los pacientes hospitalizados. Las evidencias acumuladas indican que aún los contactos íntimos prolongados con pacientes con ECJ no han resultado en la transmisión de la enfermedad.

Los tejidos asociados con altos niveles de infección (cerebro, ojos, médula espinal) y los instrumentos en contacto con dichos tejidos son considerados como riesgo biológico. El empleo de la incineración, autoclave con altas temperaturas y la presión prolongada y la exposición durante una hora con soluciones de hidróxido de sodio al 1N o hipoclorito de sodio al 5,25 %, reduce la infectividad. El LCR se considera altamente infeccioso.

Rabia

La rabia humana es una infección viral del SNC (encefalitis aguda progresiva), transmitida por la contaminación de una herida con la saliva de un animal rabioso, con el 100 % de mortalidad en los pacientes sintomáticos.

CAUSA

El virus de la rabia pertenece al grupo de virus ARN, miembro de la familia de los *Rhabdoviridae*, genus

Lyssavirus, tiene una nucleocapsida en forma de bala, con un ARN de cadena simple no segmentado rodeado de una envoltura lipoprotéica. De acuerdo con la WHO, por lo menos 7 serotipos infectan a los humanos y los animales. La mayoría de los casos se deben al serotipo 1 que tiene categoría universal. Los otros serotipos tienen una limitada distribución geográfica y causan la infección primaria en los murciélagos insectívoros y raramente la rabia humana.

EPIZOOTIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La rabia es una infección de los animales de sangre caliente. Mundialmente la mayoría de los casos de rabia en humanos es el resultado de mordidas de perros en áreas donde la rabia canina es enzoótica. La mayoría de los perros, gatos y hurones se enferman sintomáticamente a los 4 ó 5 días de eliminación del virus. Ninguna rabia humana ha sido atribuida a perros, gatos o hurones, que se han mantenido sanos después de un confinamiento de 10 días. El virus está presente en la saliva y es transmitido por las mordeduras de los animales o más raramente por la contaminación de las lesiones de la piel y mucosas por material infectado.

La rabia en los murciélagos se encuentra en casi todos los estados de Estados Unidos. En América Central y América del Sur los perros rabiosos son la fuente de la exposición. Las epidemias en zorros ha sido reportada en Europa. En Asia y África el problema principal es la rabia en el perro.

La rabia humana es común en los trópicos, como consecuencia de la rabia canina, pero la escasa declaración de los casos no permite establecer su verdadera incidencia. El continente australiano, muchas islas del Reino Unido y Hawai están completamente libres de rabia. En Cuba no se reportan casos de rabia en humanos, pero sí en los animales.

La epidemiología de la rabia se ha desarrollado notablemente por la identificación de cepas utilizando los anticuerpos monoclonales. Se ha revelado una considerable variación antigénica tanto de las glicoproteínas como de los antígenos de la nucleocapsida del virus. El resultado ha sido la identificación de cepas variantes (llamados virus relacionados con la rabia) y diferencias antigénicas entre los virus de la rabia, que guardan correlación con el huésped o con la localización geográfica. Las cepas aisladas en la rabia vacuna en suramérica se parecen a las cepas de los murciélagos, lo que confirma la transmisión del virus del murciélago a la vaca. La incidencia global anual de la rabia humana es desconocida, pero se estima que está entre 40 000 y 100 000 casos; los niños están en mayor riesgo debido a su corta estatura, a que usualmente no le tienen miedo a los animales y a su incapacidad para protegerse.

El período de incubación en los humanos es entre 4 a 6 semanas, pero tiene un rango de 5 días a más de un año. Períodos de incubación de hasta 6 años han sido confirmados con la tipificación de antígenos y las secuencias de los nucléotidos.

PATOGENIA

La forma en que el virus viaja de la herida al SNC se conoce parcialmente. Estudios in vitro han demostrado que el virus se une a las células en las heridas y penetra en ellas. También se ha demostrado que el virus asciende por los axones de las células nerviosas de la periférica hacia la médula espinal.

El virus se multiplica en el músculo estriado usando varios receptores, entre ellos el de la acetilcolina. Posteriormente, abandona el músculo estriado si el sistema inmunológico no establece un adecuado armamento de protección y alcanza finalmente el nervio por las conexiones neuromusculares. A partir de este momento la rabia es inevitable y el virus viaja a una velocidad de 12 a 24 mm/día y llega al SNC por la vía de las raíces dorsales ganglionares y las neuronas sensoriales.

Ocasionalmente, el virus puede llegar directamente al SNC sin replicarse en los músculos periféricos. Una vez en el SNC se replica e infecta prácticamente cada neurona. De aquí el virus se disemina por el resto del organismo en especial por las glándulas salivales por medio de los nervios periféricos. El virus puede ser transmitido por la saliva después de una replicación activa en la glándula.

Los cambios patológicos son mínimos y con marcada desproporción en comparación con los síntomas clínicos. Estos signos son más marcados en las neuronas.

La lesión básica en el cerebro es la destrucción neuronal del tronco cerebral y el bulbo raquídeo. La corteza permanece en estado normal en ausencia de anoxia. Las alteraciones más graves se localizan en la protuberancia y en el suelo del 4to. ventrículo.

Los espasmos de los músculos inspiratorios que dan lugar al síntoma más importante de la rabia humana (hidrofobia) pueden ser debidos al núcleo ambiguo que controla la inspiración. La hidrofobia solo se presenta en la rabia, pues es la única enfermedad que combina encefalitis del tronco cerebral con una corteza normal con mantenimiento de la conciencia.

El cuerpo de Negri es una inclusión viral eosinófila intracitoplasmática de las neuronas, compuesta de nucleocapsidas virales agrupadas, es característica de la rabia, pero su ausencia no la descarta. Estos cuerpos se encuentran concentrados en las células piramidales del hipocampo y en menor frecuencia en las neuronas corticales y células de Purkinje. También se pueden identificar en la piel, córnea, las adrenales y otros.

La miocarditis del virus de la rabia recuerda la invasión cardíaca en el tétanos o en el feocromocitoma. El examen microscópico muestra signos de ganglio neuritis atrial. La presencia de cuerpos de Negri en el miocardio indica acción directa del virus.

La infección natural produce una supresión inmune significativa con una respuesta inmune inadecuada. Los pacientes que desarrollan una respuesta rápida y progresiva evolucionan rápidamente a una encefalitis fatal.

Los virus pueden persistir dentro de los macrófagos por tiempo indefinido antes de emerger como causa de infección. Esto puede explicar el largo período de incubación en algunos pacientes.

Transmisión. En los animales, como sucede en los humanos, el virus produce una encefalitis como lesión principal. Una vez instalado, se propaga en sentido contrario, descendiendo, al seguir el trayecto de los nervios. Se multiplica en los órganos que invade; la localización en las glándulas salivales es la más importante para la transmisión de la infección. La presencia del virus en las glándulas salivales es muy variable, lo que explica el hecho de que menos del 50 % de los animales rabiosos que muerden a los humanos no tratados les transmiten la enfermedad. Los arañazos por las garras de los animales rabiosos son peligrosos, porque se lamen las pezuñas. Las excretas de los murciélagos contienen suficiente virus como para representar peligro de rabia para los que penetren en las cuevas infectadas e inhalen los aerosoles creados por los murciélagos. En general, si el animal mordedor no fallece al cabo de 10 días es imposible que tenga rabia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por el virus de la rabia produce una enfermedad aguda, rápidamente progresiva con manifestaciones clínicas localizadas principalmente en el SNC. Se pueden diferenciar 3 posibles pronósticos después de una exposición a una rabia definida: no infección, asintomática (demostrable por estudios serológicos) y sintomática. La rabia se caracteriza por presentar 5 fases clínicas: incubación, prodromos, fase aguda, coma y muerte o raramente recuperación.

- **Incubación**

Puede ser tan corta como unos días o tan larga como varios años después de la exposición. El promedio en más del 75 % de los casos es de 30 a 90 días y depende de la invasión del sitio de la mordida, el número y severidad de ellas, la proximidad al SNC, la carga del virus inoculado y la edad y el estado de la inmunidad del huésped. Este período es más corto en los niños, en pacientes con lesiones extensas en la cara y/o cráneo y los que estén recibiendo esteroides.

- **Prodromos**

Los casos típicos duran de 2 a 19 días y se relacionan con la invasión al SNC. Se presentan síntomas respiratorios y gastrointestinales no específicos que pueden conducir a diagnósticos equivocados. Cuando la enfermedad progresa, se desarrollan trastornos de la personalidad, fobia e insomnio. Un signo específico de gran importancia diagnóstica es la presencia de parestesias al nivel del sitio de la mordida que se describen como; dolor quemante, entumecimiento, hormigueo y picazón. Durante esta fase están presentes síntomas no específicos como: fiebre, malestar general, cefalea, anorexia y vómitos. Menos frecuentes serían: aprehensión, ansiedad, agitación o depresión.

- **Fase aguda**

Coincide con la invasión del SNC. Se caracteriza por presentar signos de disfunción neurológica:

La fase aguda neurológica, presenta dos variedades, la variedad furiosa y la variedad parálitica que duran de 2 a 21 días

- **Fase furiosa.** Se presenta en el 80 % de los pacientes.

La hidrofobia es un signo patognomónico de la rabia. Los intentos de tragar los líquidos, incluida la saliva se traducen en una aspiración al interior de la tráquea. Parece ser un reflejo protector exagerado del aparato respiratorio por una contracción violenta del diafragma, quizás mediado por la disfunción neuronal en el tronco cerebral. Un componente psicológico agrava los espasmos y la visión del agua le causa terror. En casos raros presentan aerofobia que algunos la consideran también patognomónica. Esta se desencadena por una corriente de aire a través de la cara que causa violentos espasmos de los músculos faríngeos y del cuello. Con el progreso de la enfermedad también aparecen estímulos táctiles, audiovisuales y olfatorios. El cuadro neurológico en los casos típicos puede consistir en explosiones de hiperactividad, desorientación y conducta combativa que alternan con períodos de lucidez. Durante este período el paciente puede estar despierto y preguntar que está pasando y ser capaz de articular sus terrores. La expresión facial es de horrenda desesperación. Entre los síntomas neurológicos se destacan: ansiedad, disfagia y convulsiones. El estado mental tiene períodos de agitación, relativa normalidad o severa depresión. También están presentes hiperreflexia y signos colinérgicos en exceso.

- **Fase parálitica.** El 20 % de los casos se presentan con la variedad parálitica. Se trata de parálisis simétricas, descendentes, flácidas con reflejos tendinosos disminuidos. No presentan hidrofobia ni hiperactividad.

Se describen cuatro formas de parálisis:

- La más común se presenta con parestesias con debilidad muscular que predomina en el sitio de la lesión y que rápidamente progresa hacia formas parapléjicas, triplejías o cuadriplejías.
 - Se manifiesta por una cuadriplejía de inicio, menos común.
 - Comienza como una mielitis transversa con toma motora y sensorial asociada.
 - Comienza con síntomas y signos que imitan al síndrome de Guillan-Barré con parálisis ascendente y respiratoria que necesita de ventilación asistida. Esta variedad clínica es común tras la mordedura de los murciélagos. La rabia sintomática casi invariablemente progresa hacia la muerte, solo se ha reportado la recuperación en 4 casos con tratamiento intensivo hasta 1998.
- Fase de coma
Durante el período de transición de la fase neurológica a la de coma se producen períodos de respiración rápida e irregular seguidas de parálisis general. Estos pacientes fallecen por paro respiratorio si no se intuban y se le administra ventilación asistida; posteriormente mueren por las complicaciones de la ventilación prolongada.

El LCR se muestra con pleocitosis a predominio de los linfocitos acompañado de un aumento en los valores de las proteínas, pero en ocasiones es normal

En el diagnóstico diferencial en la encefalitis aguda de causa desconocida con signos neurológicos y atípicos asociados con parálisis, debe incluir la rabia.

Los pacientes generalmente fallecen por parada respiratoria o por arritmias cardíacas por miocarditis. También puede presentarse una disfunción hipofisaria, expresada por diabetes insípida o por el síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. La presencia de hidrofobia asociada al antecedente de mordedura por un animal, establece el diagnóstico. La forma paralítica debe diferenciarse de la poliomielitis, del síndrome de Guillain-Barre y de la encefalitis posvacunal.

Un examen neurológico detallado y los resultados del LCR ayudan a descartar estos diagnósticos.

Pruebas diagnósticas. En los animales, la infección puede ser diagnosticada por la identificación en los tejidos cerebrales del antígeno fluorescente específico del virus. Los animales sospechosos de padecer de rabia deben ser sacrificados de forma que los tejidos cerebrales se preserven para un examen anatomopatológico adecuado. El virus puede ser aislado de la saliva, cerebro, y otros tejidos mediante el cultivo de tejidos.

En los humanos, el diagnóstico de los casos sospechosos puede realizarse en los casos posmortem y

algunas veces premortem por medio de la microscopia fluorescente de las biopsias de la piel de la nuca, en el cuello, en la línea de nacimiento del pelo, pues el virus se localiza en los plexos nerviosos rodeando el folículo piloso y en la córnea, por el aislamiento del virus en la saliva, por la determinación de los anticuerpos específicos en el suero o en el LCR en personas no inmunizadas y por la determinación de las secuencias de nucleótidos del virus en los tejidos afectados (RT-PCR). Este test es específico y el más sensitivo precozmente en la infección. Se utiliza la saliva o el tejido cerebral. Tiene la ventaja de poder ser realizado en los tejidos cerebrales descompuestos. Adicionalmente puede informar de su localización geográfica y la especie del hospedero de un virus particular especialmente cuando se ignora la exposición. El personal del laboratorio de referencia debe ser consultado sobre la forma de envío de la muestra.

TRATAMIENTO

No existe tratamiento específico antiviral para la rabia. Todo paciente sintomático no consigue mejoría con ninguna droga ni con la vacunación.

Recientemente, se ha empleado en rabias por murciélagos de una forma empírica y en un caso una estrategia "intensa antiexcitotóxica" hasta que la respuesta inmune natural del paciente madure. Consiste en mantener al paciente en estado de coma profundo inducido por drogas usando los benzodiazepanes, los barbitúricos, la ketamina y la amantidina. Estas últimas dos drogas han sido reportadas como efectivas en el control de la rabia. El paciente sobrevivió la enfermedad con secuelas neurológicas. Se requiere de estudios para determinar si este protocolo es verdaderamente efectivo.

MEDIDAS DE CONTROL

Las medidas educativas a los niños por los padres, maestros y el personal de salud dirigidas a evitar el contacto con animales extraviados, abandonados o salvajes es de una importancia priorizada. La vacunación de los perros domésticos y la eliminación de los animales vagabundos, ha contribuido a la erradicación de la rabia en muchas zonas.

Riesgos de exposición y la toma de decisión para administrar la vacuna

La exposición a la rabia resulta a partir de una rotura de la piel causada por los dientes de un animal rabioso, o por la contaminación de abrasiones, rasguños de las mucosas por la saliva de un animal rabioso.

La toma de decisión para inmunizar una persona expuesta debe ser consultada con el departamento de salud local (policlínica) que aporta información del riesgo de rabia en un área particular para cada especie de animal (Cuadro 113.5).

Cuadro 113.5. Guía para la profilaxis de la rabia después de la exposición

Tipo de animal	Evaluación y manejo del animal	Recomendaciones para la profilaxis
Perros, gatos, hurones.	Saludable y disponible para su observación durante 10 días. Animal sospechoso de rabia o rabioso, desconocido o escapado	Profilaxis si el animal tiene signos de rabia * Inmunización inmediata ** y GIR
Murciélagos, mofetas, zorras, mapache.	Considerar como rabioso a no ser que se conozca que los test en el animal son negativos	Inmunización inmediata ** y GIR

* Si en el período de 10 días de observación aparecen síntomas de rabia, debe iniciarse el tratamiento con GIR e iniciar la vacunación. El animal sospechoso debe ser sacrificado inmediatamente y estudiado.

** El animal debe ser sacrificado y estudiado lo más rápido posible. La inmunización es discontinuada si las pruebas de inmunofluorescencia en el animal son negativas.

Un ataque no provocado es más sugestivo de animal rabioso que una mordida que ocurre durante la ayuda a comer o durante la manipulación del perro.

Los animales (perros, gatos y hurones) adecuadamente inmunizados tienen pocas posibilidades de padecer de rabia. Esto ha sucedido, pero es muy raro.

Las exposiciones que no sean mordidas, raramente causan infección, pero un contacto aparentemente insignificante con los murciélagos, puede resultar en la transmisión del virus aún sin una clara historia de mordedura.

Atención al animal sospechoso

El animal sospechoso que haya mordido a una persona debe ser capturado, confinado y observado por un veterinario por 10 días. Cualquier enfermedad que presente debe ser reportada inmediatamente. Si se observan síntomas de rabia, el animal debe ser sacrificado y cortada su cabeza y puesta en refrigeración sin congelarla y enviarla a un laboratorio calificado de referencia para su examen y evaluación.

Cuidado local de la herida

El objetivo inmediato de la profilaxis posexposición es la prevención de que el virus penetre en el sistema nervioso. El tratamiento precoz de toda lesión es esencial, pues el virus puede permanecer localizado en el área de la mordida por períodos variables. Toda herida debe ser cabalmente limpiada con agua y jabón, los compuestos cuaternarios (zephiran) no son superior al jabón. Deben asegurarse las medidas de profilaxis para el tétanos. La herida, si es posible, no debe ser suturada.

Inmunoprofilaxis

Después del cuidado de la herida debe ser requerida la inmunización pasiva y la activa. Esta debe comen-

zar lo más rápido posible idealmente dentro de las primeras 24h después de la exposición. Un retardo de varios días o más no comprometen su efectividad y debe ser iniciada independientemente del intervalo entre la exposición y el inicio del tratamiento.

Inmunización activa. Se dispone de 3 vacunas efectivas:

- Vacuna de células diploides humanas.
- Vacuna para la rabia absorbida.
- Vacuna de células embrionarias purificadas de polluelos.

Una primera dosis de 1,0 mL/dosis de algunas de las 3 vacunas señaladas se administra por vía i.m. en el deltoide en los adultos o en la región anterolateral del muslo en los niños. Las dosis se repiten los días 3, 7, 14 y 28.

Inmunización pasiva. La globulina inmune antirrábica (GIR) debe usarse con la primera dosis de la vacuna para la protección posexposición. Si la vacuna no está disponible en ese momento, se debe administrar la GIR sola y la vacuna después. Si sucede lo contrario, se administra la vacuna seguida del GIR en los primeros 7 días. Siempre debe administrarse independiente del intervalo entre la exposición y el tratamiento.

La dosis de la GIR es de 20 UI/kg. Parte de la dosis debe ser empleada en la infiltración de la herida. El resto se administra por vía intramuscular.

MEDIDAS DE CONTROL PREEXPOSICIÓN

La baja frecuencia de reacciones con las vacunas antirrábicas, permite realizar la inmunización preexposición a las personas con alto riesgo: veterinarios, manipuladores de animales, trabajadores del laboratorio y personas que viven en áreas donde la rabia canina es común.

Rhinovirus

Los rinovirus (RVs) colectivamente constituyen la causa más común del catarro común (CC) en los adultos, sin embargo, en los niños, debido a la presencia y frecuencias de otros virus que producen infecciones en el TRS (aparato respiratorio superior), su importancia relativa es un tanto menor.

Estos virus crecen con dificultad en los cultivos de tejido, pero ensayos con el empleo del PCR en las secreciones nasales indican que su frecuencia e importancia como agentes causales de las enfermedades respiratorias es mucho mayor de lo que se pensaba.

CAUSA

Los RVs, son virus pequeños (30 nm) sin envoltura, que contienen un ácido ribonucleico (ARN) de cadena simple y con una cápsida icosaedra.

Pertenecen a la familia de los *Picornaviridae* que incluye además los siguientes virus: *Enterovirus*, *Poliovirus*, *Coxsackie* tipos A y B, virus ECHO y los hepatovirus (hepatitis A).

Hasta este momento se han identificado 101 serotipos (por medio de los anticuerpos neutralizantes) que se identifican por los números del 1 al 100 y el subtipo 1A. No todos están asociados con enfermedad. En estudios longitudinales, el 75 % están asociados con enfermedades, especialmente rinitis y faringitis. La infección por un serotipo del virus, confiere algún grado de inmunidad tipo específica, pero esta es de grado variable y de poca duración, además ofrece poca protección contra los otros serotipos.

La respuesta clínica primaria más frecuente de los RVs es el CC, pero también estos virus pueden producir: nasofaringitis, croup y neumonía, aunque con mucha menor frecuencia.

Los RVs desempeñan un papel significativo en la patogenia de la otitis media y en las reactivaciones de las crisis asmáticas. El ADN de los RV ha sido identificado en el líquido del oído medio en el 24 % de los casos de otitis media, frecuentemente asociados con infección bacteriana.

Aunque la incidencia y prevalencia es elevada, la mayoría de los casos son ligeros y autolimitados.

En casos muy raros estos virus están asociados con enfermedades serias del TRI, particularmente en los niños muy pequeños y en aquellos que padecen de una enfermedad crónica.

EPIDEMIOLOGÍA

Los RVs tienen una distribución universal, los humanos y los chimpancés son los únicos infectados por estos virus.

Los RVs tienen un variado sistema de transmisión, que puede infectar un marcado número de población.

La transmisión predominante es de persona a persona (contacto), por medio de la autoinoculación por las manos contaminadas, pero también la transmisión puede ocurrir por intermedio de los aerosoles producidos por la tos, estornudos y la palabra. El paciente puede autoinfectarse al tocarse la nariz o la conjuntiva con los dedos contaminados.

La diseminación en el hogar es común y una conducta altamente contagiosa la constituye: soplarse la nariz, frecuencia de los estornudos, y la transmisión física de las secreciones infectadas hacia las superficies ambientales. Contrario a la creencia popular los besos, el hablar, el conversar, el toser y aún el babeo no contribuyen altamente a la diseminación de la infección.

La frecuencia de la infección intrafamiliar es del 50 % y del 0 al 50 % en las escuelas, lo que indica que se requiere un largo contacto con los individuos afectados.

La exposición breve en otros lugares: cine, tiendas, correos, casa de amigos, consultas médicas, ofrecen bajo riesgo.

La infección ocurre durante todo el año, pero con picos epidémicos en el trópico durante la estaciones de lluvia.

Varios serotipos pueden circular simultáneamente, y el circulante prevalente en una comunidad puede cambiar con el tiempo. Los RVs son recuperados en altas concentraciones en las secreciones nasales y persiste en las manos contaminadas o en la superficie de los fomites, durante varias horas.

La infección recurre cuando las secreciones infectadas son transportadas por los dedos de las manos hacia la nariz o la conjuntiva.

Su período de comunicabilidad es variable, pero generalmente se correlaciona con la eliminación del virus por medio de las secreciones nasofaríngeas que son mucho más abundantes los primeros 2 a 3 días de la enfermedad y suele cesar como promedio a los 7 ó 10 días. En ocasiones la eliminación puede durar 2 a 3 semanas.

FACTORES DE RIESGO

Entre los factores que aumentan el riesgo y la severidad del CC podemos señalar:

- El hábito de fumar en el 50 %.
- Pacientes muy jóvenes o de edad avanzada, pues su inmunidad está disminuida.
- Exposición a contactos infectados.
- Tocarse la nariz o las conjuntivas con los dedos contaminados.
- Hacinamiento.
- Enfermedades crónicas.
- La lactancia materna tiene poco efecto protector.

Los RVs pueden ser transmitidos por medio de aerosoles o por el contacto directo.

La infección se inicia con el depósito del virus en la mucosa nasal anterior o en el ojo y por medio del conducto lagrimal llega a la nariz. A partir de aquí, el virus es transportado por el sistema mucociliar a la nasofaringe posterior. En este transporte también intervienen las interleuquinas. En el área adenoidea, el virus penetra en las células epiteliales por medio de un receptor.

Los RVs al igual que otros picornavirus infecta las células después de la interacción con receptores moleculares celulares específicos.

El receptor mayor en los RVs, es la molécula de adhesión intercelular (ICAM1), que está presente en el epitelio que cubre los adenoides (linfoepitelio) y en las células epiteliales de la nariz, estimulados por varias interleuquinas (INF γ , FNT y el IL-1). Algunos serotipos de los RVs, sobrerregulan la expresión del ICAM-1, en las células epiteliales, aumentando la susceptibilidad a la infección. El mayor grado de infección, ocurre cuando la replicación viral es mayor, lo que suele ocurrir, 2 a 4 días después de la infección experimental, y se acompaña de la producción de múltiples mediadores inflamatorios.

Los mediadores inflamatorios implicados en la patogenia del CC serían: las quininas, los leucotrienos, la histamina, los IL-1-6-8, el FNT y el RANTES (regulador de la actividad normal de las células T).

La respuesta inmune incluye la IgG específica, la IgA nasal y la IgG sérica, que pueden contribuir a la modificación de la enfermedad y limitar la eliminación del virus.

El ambiente óptimo para replicación de estos virus es a una temperatura de 33 a 35°C, pues los RVs no replican eficientemente a la temperatura ambiental corporal. Esto puede explicar el por qué el RVs replica bien a su paso por la mucosa nasal y por el TRS, pero su replicación es mucho menor en el TRI.

La viremia es poco frecuente y el período de incubación es de aproximadamente de 2 a 3 días.

Los RVs se eliminan en grandes cantidades (1 millón de viriones infecciosos por mL del lavado nasal). Su eliminación suele ocurrir pocos días antes de la aparición de los síntomas reconocidos por los pacientes y puede durar tanto como 3 a 4 semanas.

La respuesta inflamatoria local producida por el virus en el TRS, puede producir; secreción, congestión nasal, obstrucción nasal, estornudos e irritación de la garganta. Daño al epitelio nasal no se presenta y la inflamación es mediada por la producción de citoquinas y otros mediadores.

Del 3er. al 5to. día de la enfermedad la secreción nasal puede hacerse mucopurulenta con polinucleares,

que han emigrado hacia el sitio de la infección en respuesta a los quimioatrayentes como el IL-8.

El transporte mucociliar es reducido marcadamente durante la enfermedad y puede estar afectado por semanas.

La IgA y los anticuerpos séricos están relacionados con la resolución y protección de la reinfección de la enfermedad.

Recientes estudios han demostrado que los efectos de los virus en el CC en el TRS no se limita a la mucosa nasal, sino que también los senos perinasales están frecuentemente afectados. Esto explica que muchos de los signos observados en los senos perinasales no son evidencias de infección bacteriana, sino parte del curso normal de la infección y suelen regresar espontáneamente.

En los niños, los RVs causa disfunción de la trompa de Eustaquio y se le considera el factor más importante en la patogenia de la OMA.

La habilidad de los RVs de replicar en el TRI ha sido demostrada recientemente en estudios experimentales en los adultos.

CUADRO CLÍNICO

Los RVs pueden, directamente o indirectamente, predisponer para una variedad de infecciones del TRS y en menor grado del TRI.

La respuesta clínica primaria a la infección de los RVs es el catarro común (CC).

El CC se caracteriza por:

- Presentar como signo inicial más frecuente: sequedad e irritación nasal, seguido en horas por una rinorrea acuosa o mucopurulenta profusa, acompañada de congestión nasal y estornudos.
- Secreciones purulentas pueden presentarse después de los primeros días y no implica sinusitis bacteriana, a no ser que la secreción persista por más de 10 a 14 días.
- Es frecuente la aparición de dolor e irritación de la garganta, pero la mucosa de la faringe tiene una apariencia normal sin ningún eritema, exudado o ulceración.
- Son también síntomas comunes: malestar general, cefalea y tos.
- Fiebre de bajo grado o ausente, pero en los lactantes y preescolares pueden presentar cifras promedio de 38 a 39°C.
- Inquietud e irritabilidad.
- Obstrucción nasal que puede interferir con el sueño y la alimentación.
- En ocasiones pueden presentarse vómitos después de toser.
- Ligeras adenopatías dolorosas cervicales pueden estar presentes.

Los síntomas son más intensos en los primeros 2 a 3 días y duran una semana como promedio en la mayoría de los casos. Persisten por más de 10 días en el 35 % de los casos y en los niños pequeños.

OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Otitis media aguda (OMA). Los virus que producen IRS, son factores precipitantes de la OMA, probablemente por causar inflamación de la mucosa respiratoria superior llevando a la obstrucción de la trompa de Eustaquio.

Los virus respiratorios están presentes en el 40 % de los pacientes con OMA, y el 25 % de estas OMA tiene el RV en las secreciones nasofaríngeas, así como también en los fluidos del oído medio.

Sinusitis. Las infecciones precedentes por los RVs pueden complicarse con infecciones bacterianas y dentro de ellas las sinusitis.

Exacerbaciones del asma. Los virus del TRI son los disparadores más comunes de las exacerbaciones del asma en los niños. Los virus más frecuentes serían los RVs y el VSR. Los primeros tienen el mayor papel en los niños mayores.

Con menor frecuencia los RVs pueden causar neumonía, bronquitis o croup en los lactantes.

Nasofaringitis aguda. Estos niños presentan secreción nasal, dolor de garganta e inflamación manifestada por eritema, exudado y/o presencia de úlceras. La fiebre es común y puede ser elevada.

Esta enfermedad es causada frecuentemente por los adenovirus, enterovirus y por la influenza. Los RVs es una causa poco frecuente.

El CC por definición no tiene evidencias objetivas de irritación faríngea.

El RV es el causante del 57 % de las exacerbaciones de la fibrosis quística.

DIAGNÓSTICO

Debido a que otros virus pueden producir el mismo cuadro clínico que el CC, el diagnóstico clínico es solo presuntivo, pero usualmente adecuado.

Los estudios de laboratorio son innecesarios en casos de CC, pues solo el RVs tiene 100 o más serotipos diferentes, por lo que se hace impracticable económicamente recurrir a los métodos serológicos para un diagnóstico causal.

El conteo de leucocitos y el diferencial tiene poco valor.

Si un diagnóstico virológico específico es deseado, el virus puede cultivarse en las secreciones nasales. El lavado nasal es más sensible que las muestras tomadas de la garganta.

Test rápidos antigénicos directos están disponibles en algunos centros para la identificación de los RVs, VSR, influenza y los adenovirus.

Los adenovirus, y el virus de la influenza pueden también producir el CC, pero la mayoría de las veces producen casos de nasofaringitis o infecciones respiratorias severas.

Imagenología. Es innecesario su uso de rutina. Más del 85 % de los pacientes con CC, tiene anomalías en la TAC.

Es importante destacar, no realizar el diagnóstico de sinusitis bacteriana si los síntomas tienen una duración menor de 10 a 14 días.

DIAGNÓSTICO CAUSAL

El catarro común puede ser producido por diferentes tipos de virus:

Virus	Estimado de población anual.
<i>Rhinovirus</i>	30-50 %
<i>Corona virus</i>	10-15 %
<i>Virus de la Influenza</i>	5-15 %
<i>VSR</i>	5 %
<i>Virus parainfluenza</i>	5 %
<i>Adenovirus</i>	<5 %
<i>Enterovirus</i>	<5 %
<i>Metapneumovirus</i>	?
Desconocido	20-30 %

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deben tenerse en cuenta:

- Rinitis alérgica.
- Bronquitis aguda y crónica.
- Bronquiolitis.
- Neumonía.
- Sinusitis.

TRATAMIENTO

Exclusivamente sintomático.

Estudios controlados han indicado que los medicamentos antihistamínicos descongestivos no son más efectivos que los placebos en los niños menores de 5 años. Sin embargo, en los adultos, han demostrado acortamiento significativo de los síntomas por medio del tratamiento precoz con los antihistamínicos.

El uso de antibióticos no previene la infección bacteriana secundaria y puede complicar su evolución posterior por la emergencia de bacterias resistentes.

El alivio de los síntomas puede obtenerse con el uso de los antipiréticos y los analgésicos acetaminofen o ibutropen. Las gotas nasales (suero salino-gotas descongestivas) en los mayores de 6 meses pueden usarse por un corto tiempo.

MEDIDAS DE CONTROL

El lavado frecuente de las manos y las medidas de higiene en la escuela y en el hogar, pueden ayudar a reducir la diseminación del virus.

Evitar la manipulación de la nariz y las conjuntivas.

El uso de desinfectantes aplicados por el método de Spray al ambiente, no tiene beneficios probados.

COMPLICACIONES

Como cualquier infección capaz de producir edema e inflamación en la nasofaringe puede complicarse con OMA, sinusitis y en los niños pequeños con bronquiolitis.

El RVs es el agente más común de la exacerbación del asma en los niños escolares.

Rotavirus/norovirus

Rotavirus

En 1959, *Brenner y Horne* describieron una técnica novedosa para la microscopía electrónica que revolucionó la microbiología. Este hallazgo le permitió, diez años después a *Bishop* y asociados identificar el virus en los niños con gastroenteritis en el Royal Children's Hospital en Melbourne, Australia. En 1974, *Flewett y col.* por su forma similar a una rueda lo denominó rotavirus.

CAUSA

Los rotavirus (Rv) son virus ARN de doble cadena, pertenecientes a la familia *Reoviridae*. El material del genoma está encerrado por una cápsida con triple capa y cada una de ellas contiene varias proteínas importantes para su antigenicidad e infectividad. Este genoma está dividido en 11 segmentos que codifican 6 proteínas estructurales y 6 no estructurales. Estas pro-

teínas de la cápsida viral permiten clasificar a los Rv en grupos, subgrupos y serotipos. Por lo menos 7 grupos antigénicos (A a la G) han sido identificados, de los cuales solo los grupos A, B y C infectan a los humanos. El virus del grupo A es el agente causal mayor de las diarreas causadas por los Rv a escala mundial, grupo B también conocido por algunos como el virus de la diarrea de los adultos, ha sido reportado primariamente en China, pero puede ocurrir fuera de esta región, y el grupo C tiene la tendencia de aislarse en los brotes esporádicos y pequeños globalmente distribuidos (Fig. 113.9).

La tipificación serológica está basada en la glicoproteína VP7 (G) y la proteasa VP4 (P). Los tipos G del 1 al 4 y el tipo 9, junto con los tipos P, 1-A y 1-B son los agentes causales más comunes (Cuadro 113.6).

Otros virus capaces de producir diarrea son: astrovirus, enterovirus enterales 40 y 41, coronavirus, calicivirus, agente de Norwalk y norovirus

EPIDEMIOLOGÍA

La transmisión se produce de persona a persona por contacto directo, vía fecal-oral. La infección por los Rv se presenta en algunas especies de animales, pero la transmisión de los animales a los humanos no ha sido demostrada. Sin embargo, el reordenamiento entre los Rvs sean humanos o animales puede ocurrir y generar una nueva cepa.

Cuadro 113.6. Serotipos.

Gene	VP7	VP4
Serotipo	G	P
Números de serotipos	14	20
Serotipos más comunes	G-1-2-3-4	P4-P8
Emergiendo	G9	P6

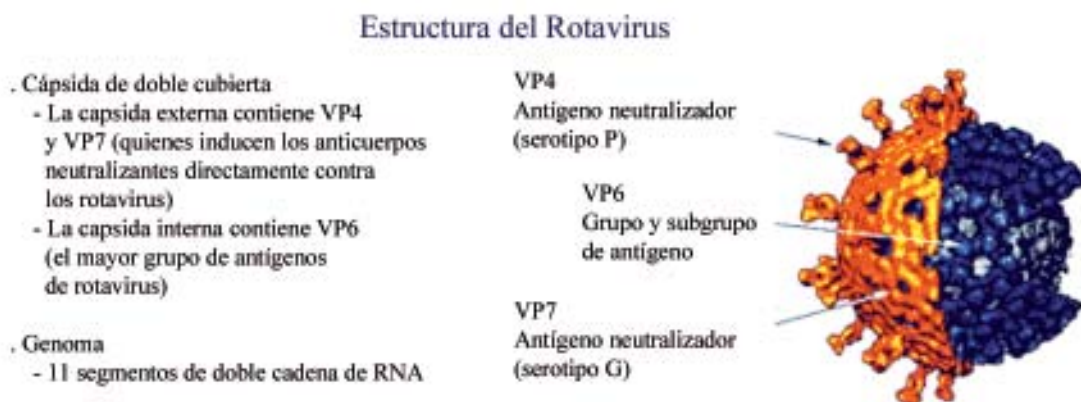


Fig. 113.9. Estructura del virus.

Se ha considerado un medio de transmisión alternativo, pues su predilección por los meses fríos sugiere la posibilidad de una transmisión por medio de aerosoles. Los rotavirus han sido aislados en el aparato respiratorio y síntomas respiratorios pueden acompañar la infección. No se conoce si la formación de los aerosoles depende de la tos o estornudos o si se forman durante el acto del vómito. Este medio de transmisión ha sido demostrado en los animales.

Los Rv están presentes en las deposiciones antes del inicio de las diarreas y persisten 10 a 12 días después del inicio de los síntomas en los hospederos normales.

Los Rv se han encontrado en los juguetes y superficies duras en los círculos infantiles, indicando que los fomites pueden servir como un medio de transmisión. Las secreciones respiratorias también pueden jugar su papel en la transmisión del virus.

El Rv es la causa más común de infecciones nosocomiales de las diarreas agudas y es un agente causal importante en los brotes de gastroenteritis en los niños en las instituciones infantiles.

Este virus tiene una distribución mundial y suele presentarse muy temprano en la vida; es más frecuente en las áreas de bajo nivel socioeconómico. A escala mundial, los Rvs son la causa más frecuente de la diarrea en los niños menores de 2 años y en los países subdesarrollados es la causa mayor de deshidratación y muerte.

Virtualmente, todos los menores de 3 años han sido infectados por los Rvs. Su tasa de hospitalización por diarrea es de 2,5 %. El grupo de mayor riesgo son los niños entre 4 y 24 meses y la reinfección es frecuente, aunque más moderada que la infección primaria. Las infecciones en los neonatos suelen ser sintomáticas.

Cada año, los rotavirus causan un estimado de 111 millones de episodios diarreicos que solamente necesitan cuidados en el hogar, 25 millones de visitas médicas, 2 millones de hospitalizaciones y entre 352 000 y 592 000 mil muertes (promedio de 440 000) en los niños menores de 5 años. En otras palabras, hasta los 5 años de edad, casi todos los niños han presentado un episodio de diarrea por los rotavirus, 1 de cada 5 necesita una visita clínica, 1 en 56 requiere hospitalización y 1 en 293 puede fallecer.

El período de incubación es de 2 a 4 días.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La clásica tríada de la infección por los Rvs es: fiebre, vómitos y diarreas.

Generalmente la enfermedad se inicia por fiebre y vómitos, y posteriormente aparece la diarrea acuosa, la presencia de sangre es rara. La diarrea típicamente dura de 5 a 6 días pero el rango es amplio. Dentro de todas las causas conocidas de diarreas, los Rv son los que con

mayor frecuencia presentan vómitos. Muchos niños afectados son febriles, pero no dura más de 24 a 48h.

El retardo en la evacuación gástrica promueve los vómitos que están presentes en el 75 % de los pacientes sintomáticos. Los vómitos duran 2 ó 3 días, pero las diarreas se mantienen durante 5 a 7 días. Es mucho más frecuente y grave en los desnutridos.

Como la fiebre y la diarrea causan pérdida de agua y electrolitos y la presencia de los vómitos dificulta su reemplazo, los Rvs son causa frecuente de deshidratación y alteraciones del equilibrio ácido-básico.

La infección puede ser asintomática. La severidad de la infección puede relacionarse en parte por el subtipo y serotipo del virus, pero las diferencias relacionadas con el huésped y su edad son más importantes y reflejan diferencias en adquirir la inmunidad. Los neonatos pueden ser asintomáticos o solamente presentar formas ligeras, no obstante un gran rango de enfermedad puede ocurrir en este grupo de edad. Las deposiciones líquidas predominan como en los niños mayores, pero deposiciones mucosas sanguinolentas, distensión abdominal, dilatación de asas y aún franca enterocolitis necrotizante pueden ocurrir en los pretérminos. Se estima que del 30 al 49 % de los casos de enteritis necrotizante pueden estar relacionadas con los rotavirus.

La mayor parte de los adultos son asintomáticos (Fig. 113.10).



Fig. 113.10. Frecuencia de las manifestaciones clínicas.

FISIOPATOLOGÍA/INMUNIDAD

A su llegada al estómago muchos Rv son inactivados por el bajo pH gástrico. Sin embargo, se estima que unos pocos (1 a 10 organismos) necesitan sobrevivir para infectar el intestino delgado; una vez dentro del intestino, el aumento del pH y la presencia de tripsina inducen cambios convencionales en la proteína

de la cápsida VP4 que es importante para su unión con el enterocito maduro.

Los Rv infectan los dos tercios proximales del ileum al unirse a los enterocitos maduros en el vértice de las vellosidades. Estas células no proliferativas del ileum están diferenciadas para realizar funciones digestivas y absorptivas. Ellas expresan varias enzimas (disacaridasas, peptidasas) que facilitan la digestión en la superficie apical. También estas células permiten la absorción a través de la barrera enterocítica por medio de la difusión pasiva y el transporte activo.

La selectividad del virus por las células del vértice de las vellosidades intestinales, llevan en primer lugar a un imbalance en la relación absorción/secreción de los líquidos digestivos. Además, como el enterocito sucumbe a la infección, los niveles de expresión de las enzimas digestivas (lactosa-sucrosa-isomaltosa) disminuyen, acumulándose los azúcares que se asocian a una mala absorción de carbohidratos complejos (diarrea osmótica). Muchas evidencias indican al primer mecanismo como el de mayor peso en la génesis de la infección viral.

También ha sido propuesto que la diarrea se produzca por la actividad de la primera enterotoxina viral, la proteína no estructural (NSP4). Esta NSP4 parece iniciar la diarrea secretoria durante los períodos iniciales de la infección precediendo cualquier inflamación significativa o daño celular.

También el sistema nervioso entérico contribuye al mantenimiento de la diarrea al estimular la secreción de líquidos y solutos.

La enteritis viral aumenta la permeabilidad intestinal de las macromoléculas y se postula que aumenta el riesgo de alergia.

La eliminación del virus por las deposiciones puede preceder el inicio de los síntomas y puede continuar después que la enfermedad está curada.

Las manifestaciones extraintestinales sobre todo las respiratorias están presentes en el 20 al 50 % de los niños infectados. La otitis media es una de ellas, también la neumonía. Otras manifestaciones extraintestinales más raras son las encefalitis y las meningitis asépticas.

La presencia de viremia no es rara, pues se presenta en el 43 al 66 % de las muestras de suero tomadas en niños que tienen gastroenteritis por Rv.

Las complicaciones más comunes incluyen la deshidratación, disbalance electrolítico, acidosis metabólica, deficiencia nutricional y eritema del pañal.

Complicaciones raras incluyen ruptura gástrica y mielínolisis pontina central. Estas complicaciones son más frecuentes en los pacientes inmunodeprimidos.

En el hospedero normal, la infección extraintestinal es muy rara, aunque en los niños inmunocomprometidos se han reportado lesiones hepáticas y renales.

Afortunadamente, la mayoría de los niños que sobreviven a una primera infección por RVs desarrollan inmunidad local y sistémica que previene o atenúa los síntomas de la subsiguiente, así como su severidad. En estos casos el niño no desarrolla síntomas severos o moderados después de la segunda infección. La inmunidad local humoral (IgA) parece ser determinante en su protección.

Los Rv inducen respuestas específicas inmunes de tipo B y T (memoria) que necesitan entre 3 y 5 días para expresarse. Como la infección de los Rvs para generar la acción efectora sobre las células con memoria necesita de 3 a 5 días para expresarse (un tiempo mayor que su período de incubación), su protección es usualmente incompleta y solamente producirá una modificación de la enfermedad asociada con la reinfección.

La inmunidad relativa de RVs se adquiere al inicio de la niñez, después de una o dos infecciones naturales. Esta inmunidad es incompleta y los adultos con bajo nivel de anticuerpos pueden presentar infecciones sintomáticas.

DIAGNÓSTICO

Para el grupo A de los Rv el diagnóstico se realiza por medio de la identificación del antígeno en las heces fecales por medio del test de inmunoensayo enzimático (IEA) o la aglutinación del látex. Ambos tienen una alta especificidad. Debe tenerse presente que pueden presentar reacciones falsas positivas y a veces inespecíficas.

El virus puede ser identificado en las heces fecales por medio del microscopio electrónico y por técnicas específicas de amplificación del ácido nucleico (PCR).

TRATAMIENTO

Los objetivos principales del tratamiento consisten en evitar o corregir la deshidratación con las sales de rehidratación y mantener el estado nutricional del paciente.

Una vez lograda la rehidratación, el establecimiento precoz de una dieta normal para su edad favorece la recuperación más rápida de la infección. La lactancia materna debe mantenerse aún durante la rehidratación. Algunos lactantes pueden beneficiarse con una leche sin lactosa, aunque solo es necesaria en algunos casos.

La administración de inmunoglobulina humana por vía oral en los pacientes con infecciones severas y en los inmunodeprimidos con infecciones prolongadas, ha disminuido la eliminación del virus y acortado la duración de la diarrea.

No está disponible ningún agente antiviral específico.

Tratamiento sintomático. Este tratamiento es muy criticado y puede distraer al médico y/o familia para indicar medidas más importantes como son la hidratación, el reemplazamiento de los electrolitos y el inicio precoz de la alimentación. Aunque este concepto es válido en ocasiones son necesarias medidas sintomáticas.

Probióticos. Las especies probióticas del *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* pueden funcionar literalmente como barreras microbiológicas contra los microorganismos entéricos y modular la inmunidad humoral contra el Rv.

Zinc. Las enzimas portadoras de zinc son necesarias para el crecimiento y la función celular, también disminuyen las citoquinas inflamatorias. El intestino lesionado debido a su intercambio celular acelerado necesita este elemento para su recuperación. Se ha demostrado que la suplementación con zinc disminuye la duración de la diarrea.

La WHO ha recomendado la suplementación con zinc a todo niño con diarrea aguda por 14 días sobre todo en los países subdesarrollados a las dosis 10 mg diarios para los menores de 6 meses y 20 mg los de mayor edad.

Consideramos que su indicación debe ser individualizada.

Inmunización activa. Esta vacunación ha sido muy discutida y la CDC recomendó en julio de 1999 su suspensión, pues se demostró una asociación entre esta vacuna y la presencia de invaginación como complicación.

En febrero de 2006 se ha licenciado una nueva vacuna de virus vivo RotaTeq de Merck Vaccine Division, administrada en 3 dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad, recibiendo la primera dosis entre la 6 y 12 semana y la tercera dosis antes de la semana 32. Esta vacuna se puede administrar junto con las vacunas: DTaP, Hib, IPV, Hepatitis-B, y la vacuna conjugada del neumococo.

Esta vacuna es eficaz contra los rotavirus de los serotipos G1 al G4 siendo efectiva, con una reducción del 86 % de las infecciones por G1-G4 y el riesgo de invaginación fue similar a los placebos.

Norovirus (NV)

En 1972 el *Norovirus*, previamente llamado *Norwalk like virus* fue identificado como el primer virus definitivamente asociado con la gastroenteritis aguda.

Al inicio del año 1990 se desarrolló un método de diagnóstico (Reacción en cadena de la polimerasa-reverse transcriptasa (RT-PCR) lo que permite considerar a los NV como la causa más común de la diarrea infecciosa a todas las edades. Se trata de un virus de la familia

Calciviridae del genus *Norovirus* con 5 geno-grupos. Pertenece al grupo de los RNA virus con una simple cadena y no tienen envoltura. Es el responsable de <50 % de todos los brotes de gastroenteritis transmitidos por los alimentos en Estados Unidos y el mayor responsable de las diarreas nosocomiales en los asilos y los hospitales. Tres factores contribuyen a este impacto del NV.

- El gran reservorio humano a la infección.
- Una dosis muy baja de infección.
- La posibilidad de ser transmitido por varias vías: persona/persona, fecal/oral, formación de aerosol después del vomito en proyectil.
- También está bien documentada la transmisión por alimentos y el agua.

La gastroenteritis por el NV suele ser ligera o moderada y autolimitada, cuando no estén factores de riesgo asociados. Tienen un alto rate de ataque y se asocia frecuentemente con vómitos.

Contrariamente a los *Rotavirus* afecta a todas las edades. Su mayor incidencia en los <5 años. Está presente en el 14 % de los niños hospitalizados por diarreas y es el responsable del 35 % de las gastroenteritis esporádicas.

Rubéola

Es una enfermedad aguda infectocontagiosa del niño y del adulto joven, que tendría poca significación si no fuera por el síndrome de la rubéola congénita. La epidemiología de esta infección ha cambiado de modo notable en Cuba después de la vacunación universal.

El síndrome de la rubéola congénita es una enfermedad contagiosa activa con afectación multisistémica y un período posnatal prolongado de infección activa con eliminación del virus.

CAUSA

El agente causal es un virus tipo ARN clasificado como *Rubivirus* en la familia *Togaviridae*. No está relacionado con ningún otro virus y tiene solamente un serotipo. El ser humano es el único hospedero natural conocido y su distribución es universal.

EPIDEMIOLOGÍA

La rubéola posnatal se transmite por contacto directo o por microgotas de las secreciones nasofaríngeas. Aproximadamente del 25 al 50 % de los casos son asintomáticos. La inmunidad producida por el virus salvaje o el de la vacuna es prolongada, pero la reinfección, en raras ocasiones, ha sido bien demostrada, y raramente resulta en rubéola congénita.

El período de máxima contagiosidad es de unos pocos días antes y de 5 a 7 días después del inicio del rash. Estudios en voluntarios señalan la presencia del virus en las secreciones nasofaríngeas 7 días antes y 14 días después de la aparición del rash. Un número reducido de lactantes con el síndrome de la rubéola congénita continúa eliminando el virus por las secreciones nasofaríngeas y la orina durante un año o más y transmite la infección a los contactos susceptibles.

Antes del uso universal de la vacuna, la rubéola fue una enfermedad epidémica, ocurriendo en ciclos de 6 a 8 años. Su incidencia en Cuba ha declinado en más del 99 % con erradicación del síndrome de la rubéola congénita. Aunque el número de susceptibles ha disminuido después de la vacunación universal, recientes estudios serológicos han mostrado que el 10 % de los adultos jóvenes son susceptibles.

El período de incubación para la rubéola adquirida posnatalmente varía de 14 a 21 días, usualmente entre 16 y 18 días. La rubéola en el lactante es rara; es más frecuente entre los 3 y 10 años en ausencia de vacunación.

PATOGENIA

La patogenia no es bien conocida. El virus puede encontrarse en áreas de la piel infectadas o no, indicando que el sistema inmune puede ser importante.

El virus llega a la orofaringe por medio de las microgotas expectoradas, se replica en el tejido linfoide y pasa a la sangre (primera viremia) para localizarse en el tejido linfático donde produce una intensa reacción hiperplástica con destrucción celular al multiplicarse; pasa después a la sangre (segunda viremia) donde se puede aislar a partir del 8vo. al 9no. día de incubación. Frente a esta difusión del virus, el sistema inmune se defiende elaborando anticuerpos específicos antivirales que provocan la destrucción y eliminación del virus por los órganos linfáticos (hipertrofia glandular), por la piel (exantema) y por las mucosas nasales y faríngeas (enatema).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Rubéola posnatal. Se presentan los mismos períodos que en el sarampión, aunque no son tan marcados ni tan característicos.

Período prodrómico. Es muy breve, solamente dura de 24 a 48h. Los síntomas en la mayoría de los casos pasan desapercibidos. La fiebre es discreta, el catarro oculonasal y de las vías aéreas superiores es muy ligero con pocos estornudos y discreta conjuntivitis.

Las manifestaciones del enatema son aún más raras, sin embargo, poco antes de la aparición del exan-

tema se presentan los denominados puntos de Forchheimer situados en el velo del paladar como pequeñas manchas de aspecto rojizo o petequial, que tienden a confluir o extenderse a la mucosa faríngea.

El signo más característico de este período a veces identificado por la familia o el propio niño es la adenitis. Esta se localiza en la región suboccipital, posauricular y las regiones cervicales anteriores y posteriores.

Período exantemático. Este período se caracteriza por la siguiente tríada sintomática: fiebre, exantema y la hipertrofia de los ganglios.

La fiebre suele ser ligera aumentando con la aparición del exantema (39°C) pero en otros casos es nula o poco importante.

El rash es parecido al del sarampión atenuado (morbiliforme). Empieza por la cara, detrás de los pabellones auriculares, extendiéndose posteriormente al tronco y las extremidades, pero es mucho más intenso en el tronco. Se trata de un exantema máculo-papuloso, rosado y no confluyente, sin prurito. La duración es breve, pues desaparece en 2 ó 3 días. A veces evoluciona en forma escalonada, cuando desaparece de la cara, aparece en el tronco y cuando se atenúa en el tronco aparece en las extremidades (Fig. 113.11).

La hipertrofia ganglionar o signo de Theodor, no se limita a la región cervical, sino que se generaliza, afectándose varias cadenas de linfáticos: axilares, epitrocleares, e inguinales. El tamaño de los ganglios es variable y llega, en ocasiones, al tamaño de una avellana; son de consistencia dura y ligeramente dolorosos a la palpación. Las adenopatías es el signo más duradero, pues puede persistir por 6 meses.

Período de descamación. Es poco importante y falta en ocasiones. Cuando está presente se expresa como una descamación furfurácea poco visible.

Otras formas de presentación:

- Rubéola sin exantema, se presenta en el 25 % de los casos confirmados serológicamente.
- Rubéola morbiliforme, prácticamente con exantema similar al sarampión.
- Rubéola escarlatiniforme, en este caso el exantema adquiere un carácter confluyente en grandes extensiones de la piel.
- Rubéola hemorrágica, el exantema adquiere un aspecto purpúrico.
- Rubéola congénita.
- Poliartralgia transitoria o poliartritis, raramente se presenta en los niños, pero sí en los adolescentes y los adultos, sobretodo en las mujeres. La trombocitopenia y la encefalitis son complicaciones raras.



Fig. 113.11. Exantema de la rubéola.

Rubéola congénita

Debido a los efectos desbastadores del síndrome de la rubéola congénita, se ha desarrollado una vacuna para su prevención a pesar de ser una infección benigna.

La rubéola materna provoca en la fase de viremia, infección de las vellosidades coriales o de la placenta, desde donde se desarrolla una viremia fatal con invasión de todos los tejidos del feto.

Se presenta en el 90 % de los fetos que adquieren la infección antes de la semana 11 disminuyendo del 10 al 20 % al final de 1er. trimestre, con una media del trimestre del 70 %. La infección después de la semana 16 posee bajo riesgo, aunque puede ocurrir.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las anomalías más comunes del síndrome son:

- Oftalmológicas: cataratas, retinopatía, glaucoma congénito y microftalmía.
- Cardíacas: ductus arterioso patente, estenosis pulmonar y defectos septales.
- Auditivos: sordera sensorial grave o leve, unilateral o bilateral.
- Neurológicos: trastornos de la conducta, microcefalia, meningoencefalitis y retraso mental.

Además, se presentan en este síndrome: retardo del crecimiento, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, manifestaciones purpúricas en la piel y la enfermedad de los huesos radio brillante.

Pueden presentarse formas moderadas o ligeras con pocos o ningún signo al nacer.

La asociación de cataratas, microcefalia, sordera y cardiopatía congénita se conoce como el síndrome de Gregg descrito por este autor en 1941.

COMPLICACIONES

Las complicaciones son muy raras. Una encefalitis similar a la del sarampión ocurre con una frecuencia de 1/6 000. Su severidad es variable y tiene una mortalidad del 20 %. En los casos con buena evolución curan en 1 a 3 semanas sin secuelas. Otra complicación es la púrpura trombocitopenia que tiene una frecuencia de 1/3 000 casos.

La panencefalitis es una infección persistente, lentamente progresiva del SNC.

La complicación más importante es el síndrome de la rubéola congénita.

DIAGNÓSTICO

Forma posnatal. El diagnóstico es difícil en ausencia de un brote epidémico por su polimorfismo clínico. Se basa principalmente en los discretos síntomas y signos prodrómicos, adenopatías con las localizaciones típicas, el exantema parecido al del sarampión atenuado y la presencia de factores epidemiológicos positivos en un niño no vacunado.

El virus de la rubéola puede ser aislado en los exudados nasales por cultivo en células apropiadas. También el virus está presente en la sangre periférica, faringe y en la orina, sobre todo en la forma congénita. Un aumento cuádruplo o mayor de los valores normales o una seroconversión entre la fase aguda y la de la convalecencia en los títulos de los anticuerpos del suero son diagnósticos.

La determinación de la IgM específica indica infección posnatal reciente o infección congénita en un recién nacido, pero pueden ocurrir falsos positivos. La infección congénita puede ser confirmada por un resultado positivo estable o progresivo de la IgG específica en varios meses.

Actualmente se emplean métodos más sofisticados como: aglutinación del látex, inmunoensayo por fluorescencia, hemoaglutinación pasiva o inmunoensayos enzimáticos.

Forma congénita. Son de gran utilidad los datos clínicos, la presencia del síndrome de Gregg es muy útil para el diagnóstico. Los antecedentes maternos relacionados con

el embarazo son muy importantes: no haber padecido la rubéola antes de este embarazo, la presencia de una enfermedad exantémica durante los primeros meses del embarazo y la ausencia de vacunación ayudan, pero el diagnóstico de certeza necesita del aislamiento del virus o de los test serológicos. El virus puede ser aislado de la saliva, secreciones nasofaríngeas, sangre, orina y las heces fecales. La determinación de la IgM en el recién nacido afirma la procedencia de los anticuerpos y se consigna, por lo tanto, un diagnóstico seguro.

PRONÓSTICO

Es excelente, confiere inmunidad permanente, aunque pueden ocurrir reinfecciones.

REINFECCIONES

Las reinfecciones se presentan del 3 al 10 % en aquellas pacientes con historia de rubéola previa, en los pacientes inmunizados por la vacuna o bien como una respuesta de las IgG y IgM o una rubéola clínica. Si la reinfección ocurre durante el embarazo se puede producir el síndrome de la rubéola congénita.

TRATAMIENTO

Solamente está indicado el tratamiento de soporte. No existen drogas antivirales para este virus.

MEDIDAS DE CONTROL

Los niños con rubéola posnatal deben ser excluidos de la escuela y círculos infantiles durante 7 días después de la aparición del rash. En caso de rubéola congénita debe ser considerado contagioso hasta el año de edad.

Cuando una mujer embarazada está expuesta a la rubéola, una muestra de sangre debe ser obtenida lo más rápido posible y evaluada en la búsqueda de anticuerpos específicos. Si el test es negativo debe ser repetido a las 2 ó 3 semanas, si este segundo test es también negativo, un tercero debe realizarse a las 6 semanas de la exposición. Si este también es negativo, indica que la infección no ha ocurrido. Un segundo test positivo con uno negativo al inicio (seroconversión) indica infección reciente.

Inmunoglobulina. El uso rutinario de la IgG en las embarazadas expuestas precozmente no es recomendado. Solo debe ser considerada si la interrupción del embarazo no es una opción. La dosis es de 0,55 mL/kg/vía i.m.

Vacunación. La vacunación es la intervención principal para el control y la erradicación de la rubéola. La vacuna recomendada es la llamada triple viral (sarampión, papera y rubéola), que se administra la primera dosis a los 12 ó 15 meses, con una segunda dosis a la entrada a la escuela entre los 4 a 6 años (ver Programa de Vacunación Nacional de Cuba).

La primera dosis de la vacuna induce una respuesta serológica importante en el 95 % o más. Se ha demostrado que una sola dosis confiere inmunidad por largo plazo, probablemente de por vida, contra la infección clínica o asintomática. Debido a que se recomienda que una 2da. dosis para el sarampión en forma de vacuna triple viral sea administrada al inicio de la escuela, en total se administran dos dosis de la vacuna asegurando de esta forma las fallas de la vacuna primaria.

Sarampión

El sarampión es una enfermedad universal, altamente contagiosa, que su epidemiología se ha modificado en Cuba por la administración universal de la vacuna triple viral y que se caracteriza por presentar 3 estadios clínicos bien diferenciados.

CAUSA

El agente causal es un virus ARN que presenta un solo serotipo, clasificado como un miembro del género *Morbillivirus* y de la familia de los *Paramyxovirus*. El virus fue aislado por *Enders* y *Puebles* en 1954 y la vacuna fue licenciada en 1963.

El virus tiene 2 glicoproteínas: la hemoaglutinina (H) y la aglutinina fusión (F) que son muy importantes para la respuesta de protección inmune. Esta respuesta incluye en los niños infectados anticuerpos a la glicoproteína H y la fusión de las células nucleadas con formación de células gigantes multinucleadas (F).

EPIDEMIOLOGÍA

Los únicos hospederos naturales del virus son los humanos y algunos primates. El sarampión se transmite por contacto directo con microgotas infectadas y menos comúnmente por microgotas diseminadas por el aire.

La mayor parte de los casos se presentan en los niños preescolares y escolares y muy pocas personas permanecen susceptibles después de los 20 años.

Se reportan fallas en la vacunación en el 5 % después de la primera dosis y prácticamente ninguno después de la segunda.

Contagiosidad. Comienza durante el período preexantemático o prodrómico y dura hasta 5 días después de brotar el exantema.

Receptividad. Es universal, la inmunidad pasiva transmitida de la madre al feto dura alrededor de 6 meses. A partir de los 6 a 12 meses todos los niños son receptivos.

Inmunidad. El sarampión confiere una inmunidad sólida y duradera. La presencia de un segundo caso se considera un error diagnóstico.

Los pacientes con panencefalitis esclerosante subaguda (PESS) no son contagiosos.

El período de incubación es de 8 a 12 días, con un rango de 7 a 18 días. En los pacientes con PESS el período de incubación es de 10,8 años.

PATOGENIA

El virus penetra por las mucosas orofaríngeas o conjuntival, se localiza en el tejido linfoide local y en las vías respiratorias altas, donde se replica y produce una viremia inicial asintomática entre el 2do. y el 4to. día después de la infección. Posteriormente, el virus se difunde por los linfáticos, es transportado por los leucocitos a las células del SER, hígado, bazo, pulmones y médula ósea, donde se multiplica y produce las típicas células de Warthin-Finkeldey (células gigantes multinucleadas con inclusiones eosinofílicas), las que se necrosan y liberan el virus, lo que produce la segunda viremia de mayor intensidad a partir del 5to. día de la infección. La formación de estas células gigantes resultado de la fusión es la respuesta más característica del virus del sarampión. Estas células contienen inclusiones eosinofílicas intracitoplasmáticas e intranucleares. Durante esta segunda viremia el virus se disemina por las vísceras, mucosas respiratorias y piel, puede ser detectado en los órganos linfoides, aparato respiratorio, sangre y orina.

Entre el 9no. al 10mo. día se presenta una respuesta inmune inespecífica documentada por un aumento de las citoquinas (interferones) y comienza la disminución de la viremia, que coincide con la aparición de las manifestaciones clínicas del período prodrómico. Pasados 3 ó 4 días se detectan los anticuerpos específicos, la viremia continúa disminuyendo progresivamente y se inicia el período eruptivo. La reacción entre los antígenos virales fijados en las membranas de las células (piel, mucosas y el endotelio vascular) y los anticuerpos determina la aparición del exantema y el enantema.

Los anticuerpos elaborados principalmente la IgG y en menor grado la IgM y la IgA neutralizan el virus circulante impidiendo su penetración en las células y participando en la reacción citolítica.

Durante la fase de diseminación viral, el virus puede llegar al SNC produciendo generalmente lesiones leves, pero a veces permanece en estado de latencia durante años dando complicaciones tardías como la PESS.

Los pacientes infectados desarrollan una inmunidad celular con respuesta importante de interferones.

Los pacientes con deficiencias inmunológicas primarias o secundarias con disfunción de linfocitos T tienen un curso prolongado en la eliminación del virus y mayor incidencia en la morbimortalidad.

La invasión directa de las células T y el aumento de las citoquinas supresivas como el IL-4 juegan un

papel en la depresión temporal de la inmunidad celular que transitoriamente acompaña y sigue al sarampión.

Características del virus

- Infecta las células epiteliales del aparato respiratorio
- El virus se disemina sistémicamente por los linfocitos y por la viremia.
- Replica en las células de la conjuntiva, en los aparatos respiratorio y urinario, sistema linfático, vasos sanguíneos y en el SNC.
- El rash es causado por una respuesta de la célula T a la célula epitelial infectada que limitan los capilares.
- La inmunidad celular es esencial en el control de la enfermedad. Los anticuerpos no son suficientes, pues el virus del sarampión se disemina célula a célula.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Fase prodrómica. Tiene una duración de 3 a 4 días y se caracteriza por fiebre (hasta 40°C o 40,5°C), escalofríos, catarro oculonasal y el enantema. Es frecuente la presencia de síntomas digestivos: anorexia, diarrea y dolor abdominal.

Catarro oculonasal. Es muy típico, se caracteriza por presentar una conjuntivitis primariamente palpebral siguiendo los bordes de los párpados y nítidamente definida de mucha utilidad para el diagnóstico en esta fase. Esta línea desaparece cuando la inflamación se extiende a toda la conjuntiva. La conjuntivitis se acompaña de fotofobia y lagrimeo e incluso secreción purulenta. Al mismo tiempo aparece la rinitis con rinorrea, frecuentes estornudos acompañados de una tos seca, irritativa, molesta, refractaria a los antitusígenos, que son producidos por la invasión de la tráquea y la laringe por el virus. En algunos casos la sintomatología laríngea es muy marcada, da un cuadro conocido como "crup sarampiñoso". El aspecto de los ojos, entornados y con lagrimeo, la secreción mucopurulenta nasal y un abotagamiento de la cara, caracterizan en ese momento la "fascie sarampiñosa".

El enantema ayuda al diagnóstico, en las mucosas de la boca aparecen unas manchas rojas separadas por mucosas sanas, su localización es más frecuente en el velo del paladar. Puede asociarse una amigdalitis a veces pultácea, que se acompaña de adenitis cervical. Aproximadamente uno o dos días antes de la aparición del rash, aparece el llamado signo de Koplik's que es la lesión patognomónica del sarampión (Fig. 113.12). Se caracteriza por un número variable de manchas blancuecinas como "arena de mar" sobre un fondo eritematoso. Se localiza en la mucosa bucal opuesta al segundo molar. También puede localizarse en los labios, encías,

conjuntivas, incluso ha sido encontrado en el intestino. Debe evitarse confundirla con pequeños coágulos de leche o con el muget. Este signo dura solamente de 24 a 48h. Falta en el 25 % de los casos, por lo que su valor diagnóstico tiene sus limitaciones.



Fig. 113.12. Signo de Koplik's, patognomónico del sarampión.

Período exantemático. Cuando aparece la erupción, la temperatura asciende repentinamente y suele alcanzar valores de 40 a 41°C, el estado general empeora expresado por somnolencia, irritabilidad y marcada postración.

El rash del sarampión es un exantema eritematoso máculo-papuloso que se presenta al 3er. o 4to. día del inicio de la enfermedad. Aparece primero en la cara y el cuello, al día siguiente se extiende al tronco y al 3er. día pasa a las extremidades respetando la palma de las manos y la planta de los pies. Se pueden observar en la cara y el cuello lesiones confluentes. A partir del segundo día del exantema, el estado general mejora, la fiebre disminuye y las manifestaciones catarrales van desapareciendo y pasan de una forma progresiva al período de declinación o descamación: desaparece primero en la cara, luego en el tronco y las extremidades siguiendo el mismo orden de aparición; en este momento se presenta una descamación de tipo furfuráceo (en forma de pequeñas escamillas como el salvado), pero las manos y los pies no sufren descamación. La piel puede quedar manchada de color cobrizo o violáceo, pero son manchas residuales transitorias, que pueden ser de utilidad para el diagnóstico retrospectivo en algunos casos dudosos (Fig. 113.13).

Sarampión modificado

Se presenta en los niños que han recibido inmunoglobulina (IG) por estar expuestos al sarampión o en los niños que todavía tienen los anticuerpos maternos transmitidos durante el parto.

Este sarampión se caracteriza por tener un período de incubación más corto, los síntomas son menos severos, el signo de Koplik's no ocurre y si se presenta desaparece rápidamente. El exantema sigue su progresión regular, pero no es confluyente.



Fig. 113.13. Exantema maculopapuloso del sarampión.

Sarampión en los inmunodeprimidos

Se presentan en los niños con inmunodeficiencia primaria congénita, y en la secundaria (malignidad, tratamiento con inmunosupresores, infección por el VIH, radiaciones y otros).

No se presenta frecuentemente el exantema, su curso es insidioso complicándose frecuentemente con la neumonía primaria a células gigantes producida directamente por el virus y de curso fulminante.

También la presencia de sarampión aumenta la progresión del VIH.

Embarazo

Puede producir un aumento de la mortalidad materna y del feto, prematuridad, abortos espontáneos sobretudo en el primer trimestre, así como nacidos muertos.

El sarampión perinatal que tiene su inicio en los primeros 10 días de vida se considera adquirido transplacentariamente. Se acompaña frecuentemente de neumonía primaria y tiene una gran mortalidad.

COMPLICACIONES

Se presentan con mayor frecuencia durante o después del período exantemático, son raras durante el período prodrómico. Debe ser sospechada siempre que la fiebre persista o reaparece. Las complicaciones pueden ser causadas por el propio virus o por infección bacteriana secundaria.

Complicaciones respiratorias. Las más frecuentes son las infecciones bacterianas secundarias, tales como la otitis media o la neumonía causada por el neumococo, el estreptococo hemolítico del grupo-A, el hemófilo

influenzae o el estafilococo. La neumonía suele ser grave con una mortalidad elevada sobretodo en los lactantes y los niños desnutridos. Aparece al final del período exantemático y se presenta con el cuadro clínico típico del síndrome bronconeumónico. A veces se acompaña de signos clínicos que orientan hacia el escape del aire (enfisema intersticial, neumomediastino, neumotórax y enfisema subcutáneo).

La neumonía a células gigantes (neumonía de Hecht) está asociada con este virus, sobretodo en los pacientes inmunodeprimidos.

Otras complicaciones respiratorias son: laringitis estenosante o el crup sarampiñoso, la traqueobronquitis aguda, la mastoiditis y la sinusitis.

Complicaciones digestivas. No es rara la presencia de vómitos, diarreas y síntomas clínicos de deshidratación a veces hipertónica, así como dolor abdominal simulando un abdomen agudo. En el período de declinación es posible la presencia de verdaderas apendicitis agudas con posibilidad de perforación y peritonitis.

Complicaciones en el sistema nervioso. El paso del virus al SNC motiva que en el 10 % de los casos se presentan leves alteraciones del EEG que pueden catalogarse como encefalitis.

La verdadera encefalitis sarampiñosa se presenta con una frecuencia de 1/1 000. Aparece a veces durante el período prodrómico o en el exantemático, pero es durante el período de declinación donde aparece más frecuente. En su patogenia se acepta una reacción inmunoalérgica frente al virus, aunque no se descarta también la acción directa del virus.

Las manifestaciones clínicas son las habituales de las encefalitis, pero el 15 % dejan secuelas neurológicas: sordera, convulsiones y retraso mental. Las mielitis y las encefalomielitis son raras.

La panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) es una enfermedad degenerativa del SNC, caracterizada por deterioro intelectual, de la memoria, acompañado de convulsiones y es el resultado de la persistencia del virus en el SNC durante años después de la infección inicial. El empleo masivo de la vacunación contra el sarampión ha llevado a una virtual desaparición de esta afección.

Otras complicaciones son: púrpura trombocitopenia, miocarditis y el síndrome de Guillain-Barre. Uno de los peligros potenciales del sarampión es la exacerbación de una infección tuberculosa preexistente y la aparición de formas extrapulmonares.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del sarampión sigue siendo puramente clínico sobre la base de su cuadro típico. El diagnóstico

precoz durante la fase prodrómica se realiza por la presencia del signo de Koplik's. Una vez aparecido el exantema, sus características clínicas, los datos epidemiológicos y los antecedentes de no estar vacunado y de no haber padecido la enfermedad establece el diagnóstico. Los exámenes complementarios no son de utilidad para el diagnóstico clínico.

El método de laboratorio más simple para establecer el diagnóstico definitivo es el test serológico que identifica los anticuerpos IgM en los inicios de la infección sospechosa. La sensibilidad del test varía y suele disminuir durante las primeras 72h de la aparición del rash. Si el resultado es negativo y el paciente presenta un rash generalizado que ha durado más de 72h debe repetirse. La IgM es detectable, por lo menos 1 mes después del inicio del rash.

TRATAMIENTO

No existe tratamiento específico antiviral para las infecciones por el virus del sarampión. El virus es susceptible in vitro al ribarivin. Ha sido administrado por vía intravenosa y por aerosoles en los pacientes severamente afectados y en niños inmunodeprimidos con sarampión. No hay ensayos clínicos controlados que demuestren su efectividad.

Medidas higienodietéticas. La alimentación puede ser líquida o blanda. Debe permanecer en cama durante el período febril y la habitación debe estar ventilada atenuándose la luz mientras dure la fotofobia. No es conveniente el abrigo excesivo para evitar la sudamina y el prurito que sufren los niños excesivamente abrigados. Debe seguirse una higiene de la piel y sus orificios (ojos, nariz y boca).

Tratamiento medicamentoso. Si la fiebre es muy elevada deben utilizarse los antitérmicos (paracetamol, ibuprofeno, aspirina). En casos de tos persistente utilizar antitusígenos.

No deben usarse los antibióticos de rutina. Estarían indicados en: niños menores de 2 años, antecedentes previos de neumonía, otitis media, malnutridos, inmunodeprimidos y en pacientes tuberculosos que agravan el pronóstico. Las complicaciones se tratarán de acuerdo con su naturaleza.

La OMS recomienda administrar vitamina A a todo niño diagnosticado con sarampión, sobretodo en aquellos países donde la deficiencia de esta vitamina es reconocida como un problema de salud.

La dosificación de vitamina A en los casos severos de sarampión está disminuida, por lo que actualmente se recomienda administrar la vitamina A en los siguientes pacientes:

- Pacientes entre 6 meses y 2 años hospitalizados por sarampión y sus complicaciones.

- Pacientes mayores de 6 meses con sarampión que presentan algunos de los siguientes factores de riesgo: inmunodeficiencia, evidencias clínicas de avitaminosis A, malnutrición severa o moderada y síndrome de malabsorción.
- Dosis: Única de 200 000 UI/ oral, en los mayores de un año y 100 000 UI/ vía oral en los niños de 6 meses a un año de edad.

PROFILAXIS

Uso de la inmunoglobulina G. Se utiliza para prevenir o modificar el sarampión en una persona expuesta, susceptible con menos de 6 días de exposición.

La dosis recomendada es de 0,25 mL/kg/vía intramuscular. En los niños inmunocomprometidos, la dosis debe ser de 0,5 mL/kg. La dosis máxima es de 15 mL.

Vacunación. La exposición al sarampión no es una contraindicación para la vacunación. Si la vacuna es administrada dentro de las 72h de la exposición puede lograr la protección en algunos casos. La vacunación es la medida principal para el control y la erradicación del sarampión. La vacuna recomendada es la vacuna triple viral (sarampión, rubéola y paperas) administrando la primera dosis entre los 12 y 15 meses de edad, con una segunda dosis a la entrada de la escuela entre los 4 a 6 años (ver Programa Nacional de Vacunación de Cuba).

Los anticuerpos a la vacuna se desarrollan en el 95 % de los casos vacunados a la edad de 12 meses y en el 98 % en los vacunados a los 15 meses.

Varicela/Zoster

Varicela

Es una enfermedad aguda generalizada, altamente contagiosa, producida por el VVZ, que se caracteriza por la presencia de síntomas constitucionales asociados a un rash específico. Habitualmente no tiene consecuencias en un niño normal, pero en los pacientes inmunocomprometidos, se desarrollan infecciones severas: neumonitis, encefalitis y lesiones viscerales diseminadas incluyendo síndrome purpúrico.

EPIDEMIOLOGÍA

El virus VZ es uno de los 8 virus de la familia del virus herpes que infectan al hombre. La infección primaria es la causa de la varicela, una enfermedad exantémica con alto grado de contagio que se presenta principalmente en la edad preescolar o escolar. El 90 % de los pacientes padecen la enfermedad antes de los 10 años. Después de la infección primaria, el virus entra en una fase de contención. Durante esta fase, el virus permanece laten-

te en uno o más de los ganglios linfáticos sensoriales y posteriormente puede producirse su reactivación endógena, replicar y viajar por las raíces nerviosas para causar síntomas motores y sensoriales. Esta segunda fase de la infección es conocida como herpes zoster.

La infección primaria es una de las enfermedades comunicables más frecuentes a escala mundial. Menos del 10 % ocurren en mayores de 15 años, pero el 25 % de los casos graves ocurren a esta edad.

La infección por el VVZ confiere inmunidad de por vida en los niños inmunocompetentes. La reexposición al virus produce un aumento en el título de anticuerpos sin producir la enfermedad clínica o detectable viremia. Aproximadamente el 95 % de los adultos son inmunes como resultado de la infección natural. Debido a que la infección en la edad pediátrica es muy alta, la incidencia de la varicela en las embarazadas es muy rara, aproximadamente 0,7/1 000 pacientes. La enfermedad adquirida durante el embarazo puede causar embriopatía.

Las epidemias ocurren en ciclos cada 3 ó 4 años, período requerido para desarrollar un nuevo grupo de susceptibles. Algunos niños tienen una inmunidad parcial los 6 primeros meses de vida, adquirida a través de la placenta.

Los casos de herpes zoster se presentan generalmente en las personas adultas. Es rara antes de los 10 años de edad. Existen casos excepcionales de herpes zoster en la primera infancia si el feto recibió el contagio intraútero. Los niños con enfermedades malignas o con tratamiento con inmunosupresores, tienen una mayor incidencia de infecciones severas si adquieren el virus.

CAUSA

El VZ es uno de los 8 herpes virus de la familia *Herpesviridae* que se conocen que producen infecciones en seres humanos. Se trata de un virus ADN del grupo α -herpesvirus con un genoma de aproximadamente 125 000 bp que codifica 70 genes. Durante la infección primaria lítica, estos genes son expresados secuencialmente al seguir, la mayoría, la misma vía que el virus del herpes simple. Esta expresión secuencial lleva a la producción inmediata de grupos de proteínas no estructurales, enzimas no estructurales y posteriormente proteínas estructurales. Estas últimas forman una cápsida alrededor del core del ADN, un tegumento y una envoltura lipídica.

MODO DE TRANSMISIÓN

El período de incubación es de 14 a 15 días (rango de 10 a 21 días).

Se produce por contacto directo de persona a persona, por medio de gotas o aerosoles de la nasofaringe 1 a 2 días antes del inicio del rash y por las lesiones de la piel durante los primeros 5 a 7 días después de la aparición del rash. Este período de contagiosidad se extiende a varias

semanas en los pacientes inmunocomprometidos. También por contacto indirecto a través de objetos recién contaminados con secreciones de las vesículas y mucosas de las personas infectadas. Las lesiones costrosas no son infectantes. Los pacientes con herpes zoster son menos contagiosos.

La infección en el útero puede ocurrir como resultado del paso transplacentario del virus de la madre infectada al feto.

La transmisión nosocomial ha sido bien documentada en las unidades pediátricas, pero raras en los servicios de recién nacidos.

La inmunidad celular es más importante que la inmunidad humoral, pero ambas limitan la extensión de la infección primaria y previene la reactivación del virus. La reinfección sintomática es muy rara en niños inmunocompetentes, pero las reinfecciones asintomáticas pueden ocurrir.

Las personas inmunocomprometidas, con infecciones primarias (varicela) o recurrentes (zoster), tienen un gran riesgo de presentar infecciones severas. Varicela o zoster diseminadas se desarrollan en pacientes con defectos en la inmunidad celular congénita o adquirida y en menor frecuencia en los pacientes con defectos de la inmunidad humoral.

El riesgo de ataque para el síndrome de varicela congénita en el recién nacido de madre con varicela infectada en las primeras 12 semanas de gestación es de 0,4 % y del 2 % cuando la infección ocurre entre las semanas 13 y 20.

Los niños expuestos intraútero al VVZ entre la semana 13 y 24 desarrollan herpes zoster durante la infancia o en la edad preescolar en el 0,8 % y cuando se adquiere entre la semana 25 y 36, el riesgo de zoster en esas edades es de 1,7 %.

SUSCEPTIBILIDAD Y RESISTENCIA

La susceptibilidad es universal, por lo común es más grave en los adultos. Un ataque confiere inmunidad de por vida. La infección persiste en forma latente y puede reaparecer años más tarde en forma de herpes zoster, en una proporción mayor en los adultos. Los enfermos con leucemia pueden sufrir infecciones severas, prolongadas y hasta mortales.

PATOGENIA

El período de incubación usualmente es de 14 a 16 días, con un rango entre 10 y 21 días, después del contacto. La varicela puede presentarse entre los 1 y 16 días de vida en los lactantes nacidos de madres con varicela activa; el intervalo promedio del inicio del rash en la madre a la presencia en su neonato es de 9 a 15 días.

El virus penetra en los hospederos susceptibles por vía de las mucosas del aparato respiratorio, aunque es

muy difícil detectar el virus por los cultivos o RT-PCR en esta localización. Varias glicoproteínas actúan juntas para adherirse a las células de las mucosas, lo que permite la entrada del virus y su diseminación de célula a célula. Estas mismas glicoproteínas estimulan la respuesta inmune. Se piensa que el virus se multiplica en los ganglios linfáticos regionales antes de la primera viremia subclínica después de 4 a 6 días. Durante esta viremia, el virus se disemina a las vísceras (como ha sido demostrado en el síndrome de la varicela fetal), y se multiplica en el sistema reticuloendotelial. Una segunda fase virémica ocurre 14 días después de la infección (entre 10 y 21 días). Esta segunda viremia promueve la diseminación del virus a la superficie de la nasofaringe y la piel, causando el típico rash maculopapulovesiculososo. Estas vesículas contienen gran cantidad de virus, que puede ser la vía de transmisión más importante. El período de contagiosidad termina cuando todas las lesiones son costrosas.

El papel de la inmunidad adaptiva en la protección contra la infección por el virus no es totalmente conocido. Sin embargo, la inmunidad celular parece más importante, pues la diseminación del virus se realiza exclusivamente siguiendo la vía intracelular. La respuesta de los anticuerpos contra las gp y otras estructuras del virus es detectada por métodos serológicos. Por lo tanto, la inmunidad celular dependiente de anticuerpos y la citotoxicidad de las células NK son importantes para aclarar la infección. La importancia de la inmunidad celular en la aclaración, prevención y reactivación de la infección ha sido demostrada indirectamente. La inmunidad humoral puede incrementar la protección de la inmunidad mediada por células, como se observa en el uso terapéutico de inmunización pasiva con inmunoglobulinas específicas. La varicela sintomática recurrente ha sido reportada, pero es muy rara en los niños sanos, la infección subclínica puede ocurrir más comúnmente.

Una respuesta de anticuerpos mediados por células ocurre en asociación con la infección inicial. Los niveles de IgM, IgG y IgA aumentan de 2 a 5 días después de la infección alcanzando el máximo nivel en 2 a 3 semanas. La IgA y la IgM desaparecen, pero la IgG declina gradualmente.

Después del episodio agudo, el virus persiste latente en una o más raíces nerviosas de los ganglios dorsales. La inmunidad celular y los anticuerpos circulantes mantienen el estado de latencia. El control inmunológico durante el estado de latencia es estimulado por la replicación viral asintomática evidenciada por las elevaciones periódicas de los anticuerpos IgM específicos.

El mecanismo de la reactivación viral no es totalmente conocido. Observaciones en infecciones por el herpes zoster, dan importancia al papel de la inmunidad celular. La incidencia del herpes zoster está inversamente relacionada con la habilidad del hospedero para montar una respuesta celular inmune específica.

El herpes zoster es una infección poco común en las mujeres en edad fértil. Aunque existen casos esporádicos asociados con infecciones congénitas, la mayoría de los recién nacidos de madres embarazadas con herpes zoster son niños normales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se presentan las siguientes formas clínicas:

- Varicela.
- Varicela progresiva.
- Varicela neonatal.
- Síndrome de la varicela congénita.
- Herpes zoster.

Varicela. La infección primaria usualmente se presenta con unos prodromos de cefaleas, fiebre no mayor de 39°C y malestar general, seguido de una erupción vesicular generalizada. Puede estar presente un antecedente de un contacto 10 ó 20 días antes del comienzo de las manifestaciones clínicas.

Las lesiones cutáneas comienzan como máculas pruriginosas de aparición brusca y en brotes, que rápidamente progresan hacia pápulas y vesículas. Las vesículas tienen un aspecto perlado, pero si se infectan secundariamente, se vuelven opacas. Una vez rota la vesícula aparece la costra. Las lesiones pueden presentar distintos estadios evolutivos en una misma área de la piel. Las lesiones aparecen inicialmente en la cara y tronco y se disemina en una forma centrípeta hacia las extremidades en 3 ó 4 días (Fig. 113.14, A, B y C). El comportamiento del rash en las extremidades es característico y de valor para el diagnóstico diferencial. Se trata de un rash poco marcado y de localización proximal, no presenta lesiones en la planta del pie y la palma de la mano, lo que ocurre con frecuencia en la viruela y en la sarna (Fig. 113.15).

El tamaño promedio de las vesículas es de 3 mm, rodeadas de un halo eritematoso. Otras características del rash son su carácter policíclico, donde podemos en-

contrar lesiones en distintos estadios de la evolución normal del rash. Esto se debe a la presencia de varios brotes mezclados con lesiones en distintos estadios. Como promedio, el rash dura de 5 a 7 días y se presentan como promedio 3 brotes. El primero sigue una evolución completa, pero no sucede lo mismo con los demás (Fig. 113.16).

Al nivel de las mucosas, especialmente en la boca (enantema), las lesiones siguen una evolución semejante y al romperse se forman úlceras como las aftas. Las localizaciones faríngeas y corneales pueden crear complicaciones importantes. Otras complicaciones incluyen superinfección bacteriana de las lesiones de la piel, trombocitopenia, artritis, hepatitis, ataxia cerebelosa, encefalitis, meningitis, o glomerulonefritis. La vasculitis causa stroke más frecuente en los niños. Estos aparecen varios meses después de la infección y pueden no ser reconocidos como una complicación de la enfermedad. La infección invasiva por el estreptococo del grupo A se ha reportado como una complicación en aumento, y también casos de fasciitis necrotizante. El síndrome de Reye puede seguir a una infección por el VVZ, aunque su incidencia ha disminuido dramáticamente con el no empleo de la aspirina en los casos de varicela y en las enfermedades que imitan, como la influenza. La varicela hemorrágica es más frecuente en los pacientes inmunocomprometidos.

El período de declinación con formación de costras dura entre 7 y 10 días. Sin rascado, al caer la costra, solamente dejará una mancha, pero en caso de rascado e infección secundaria, queda una cicatriz típica (redondeada, deprimida y atrófica).

En los pacientes inmunocomprometidos la varicela se caracteriza por:

- Diseminación a distintos órganos.
- Nuevas lesiones aparecen durante varias semanas.
- Las vesículas son mayores y hemorrágicas.
- Se acompañan de neumonía severa.
- Puede desencadenarse una coagulación intravascular diseminada.



Fig. 113.14. A y B. Lesiones típicas del exantema. C. Varicela progresiva con lesiones hemorrágicas.



Fig. 113.15. Las lesiones de la varicela respetan las palmas de manos y plantas de los pies, no así en la viruela.

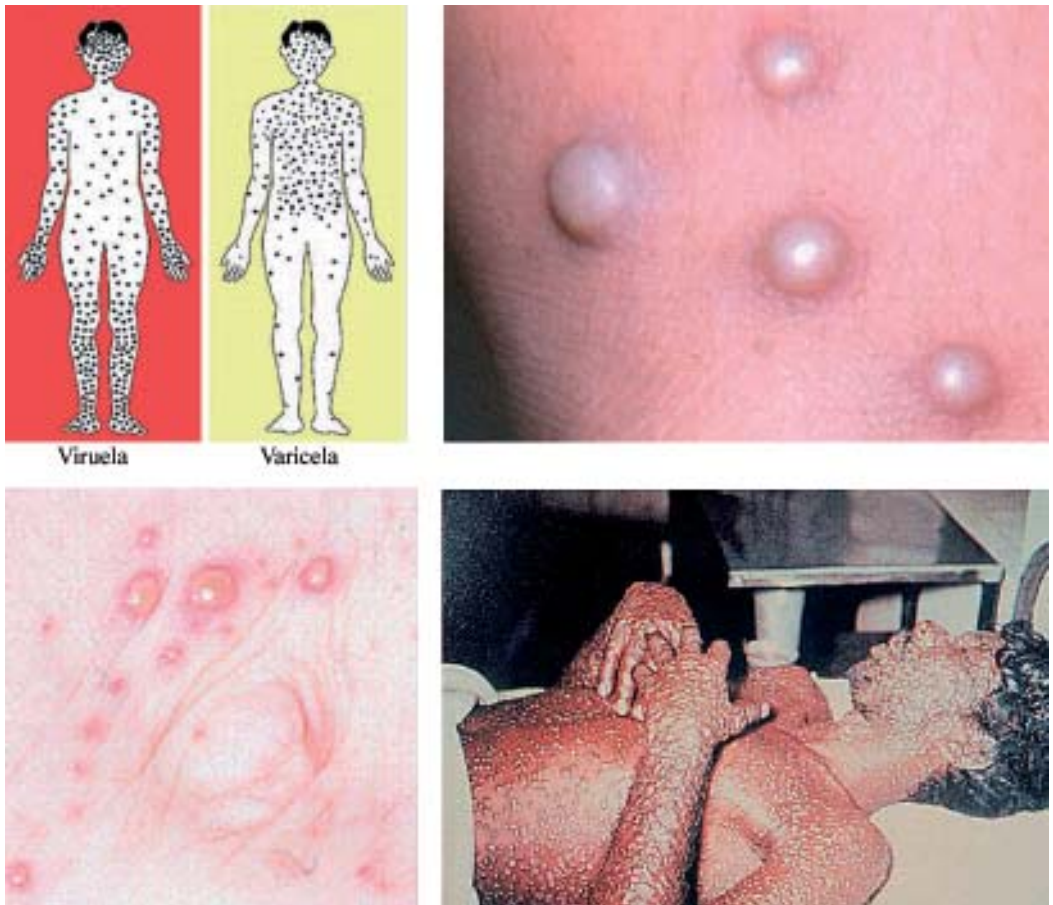


Fig. 113.16. Diagnóstico diferencial entre varicela y viruela.

Varicela progresiva. La varicela progresiva con invasión de órganos, coagulopatía, hemorragia y desarrollo de lesiones cutáneas es una complicación muy temida de la infección primaria. La presencia de vesículas hemorrágicas y dolor abdominal severo pueden ser signos de anuncio de la forma progresiva de la varicela en adolescentes y adultos saludables, niños inmunocomprometidos, embarazadas y en RN.

El riesgo de varicela progresiva es mayor en niños con defectos inmunes primarios, la presencia de malignidad sobre todo si la quimioterapia es administrada en el período de incubación y el conteo absoluto de linfocitos es de < 500 células/mm³. En una serie de pacientes con varicela adquirida durante el tratamiento con citostáticos y que no fueron tratados por acyclovir presenta una mortalidad del 7 %. En otro reporte, los casos de varicela progresiva que fallecieron se presentaron 3 días después de diagnosticarse la presencia de neumonía. El trasplante de órganos también es un riesgo para el desarrollo de formas progresivas.

Los pacientes con esteroides a largo plazo, pero con dosis bajas, raramente desarrollan complicaciones serias, pero en el paciente con dosis altas, se pueden desarrollar formas progresivas, así como también en los pacientes que usan esteroides por inhalación.

Hallazgos clínicos poco usuales, incluyendo lesiones de piel que desarrollan una apariencia hiperqueratósicas, así como lesiones nuevas por semanas o meses son frecuentes en los pacientes VIH positivos.

Infección neonatal

Embriopatía por el VVZ. Este término se refiere a un grupo de anomalías asociadas con la infección del VVZ durante el embarazo.

En 1947, *Laforet y Lynch* publicaron los primeros casos de la embriopatía por el VVZ. Hasta 1998, se han reportado en la literatura 50 casos adicionales.

La incidencia de embriopatía por el VVZ en mujeres embarazadas es del 0,7 % con un aumento en la incidencia al 2 % si la infección materna ocurre entre la semana 13 y 20 de gestación, siempre antes de la 28 semana.

Los riesgos de embriopatía se relacionan con la edad gestacional, donde se están desarrollando la innervación y desarrollo de los miembros inferiores y el desarrollo del ojo y el cerebro.

Entre las semanas 6 y 12 se altera el desarrollo de los miembros inferiores y dentro de las semanas 16 y 20 el desarrollo del cerebro y el ojo.

Varicela del recién nacido. Este término se refiere a la infección por el VVZ durante las primeras semanas del período neonatal, como resultado de la infección

materna en el momento del parto o a una exposición posnatal inmediata.

Estigmas de la fetopatía por el virus de VVZ

- Lesiones cicatriciales de la piel.
- Hipopigmentación.
- Microftalmía.
- Cataratas.
- Coriorretinitis.
- Atrofia óptica.
- Microcefalia.
- Hidrocefalia.
- Calcificaciones.
- Aplasia del cerebro.
- Hipoplasia de una extremidad.
- Deficiencias motoras y sensoriales.
- Reflejos tendinosos profundos ausentes.
- Anisocoria.
- Síndrome de Horner's
- Disfunción del esfínter anal y urinario.
- Malformaciones digitales.
- Daño de los nervios sensoriales
- Daño del nervio óptico y de la lente.
- Daño cerebro/encefálico.
- Daño de la columna cervical y lumbosacra.

DIAGNÓSTICO

La infección intrauterina ocurre independientemente de la severidad de la varicela en la madre.

La forma congénita se presenta primariamente como resultado de la diseminación del virus a través de la placenta. La infección ascendente es posible, pero extremadamente poco común.

El virus VVZ no ha sido aislado en los lactantes con infección congénita. Por esto se recomiendan los siguientes criterios para establecer el diagnóstico.

- Evidencias clínicas, virológicas o serológicas de infección materna durante el embarazo.
- Presencia de lesiones en la piel que se corresponden con la distribución de un dermatomo.

La confirmación inmunológica de la infección intrauterina por el VVZ, incluye la persistencia del anticuerpo IgG, identificación de anticuerpos específicos IgM o la presencia de herpes zoster en los primeros meses de vida sin varicela que lo preceda.

No hay métodos definitivos para el diagnóstico de la embriopatía antes del nacimiento. La cordocentesis, amniocentesis y las muestras de vellosidades coriónicas han sido propuestas. La IgM específica puede ser detectada en el cordón umbilical en las semanas 19 a la 22 de gestación.

El ultrasonido ha sido propuesto como un método para evaluar la severidad de la infección fetal.

Varicela en el recién nacido

La infección intraútero durante la segunda mitad del embarazo produce una varicela inaparente y el desarrollo de un herpes zoster precoz en la vida sin el antecedente de haber tenido varicela.

El recién nacido tiene un aumento en la mortalidad muy particular en presencia de una madre susceptible a la infección por el VVZ, que adquiere la enfermedad alrededor del momento del parto. El mayor riesgo de infección se presenta 5 días antes o 2 días después del parto. El nacer dentro de la primera semana antes o después del inicio de la infección materna trae como resultado que el RN desarrolle la infección, que en ocasiones puede ser severa.

La infección inicial es intrauterina, aunque el RN desarrolle frecuentemente síntomas posparto.

El riesgo del RN depende de la cantidad de anticuerpos antiVVZ que adquiere transplacentariamente antes de nacer. Si hay un intervalo de 1 semana o mayor entre la infección materna y el parto, el RN recibe suficiente cantidad de anticuerpos para aminorar la infección neonatal y la mortalidad sería de cero. Si el intervalo es menor de 1 semana el RN no recibe los anticuerpos necesarios y puede desarrollar infecciones severas con una mortalidad del 37 %.

La infección severa es el resultado de la diseminación hematogena transplacentaria en un momento en que los anticuerpos maternos no están presentes para proteger al feto.

El curso clínico de la varicela neonatal es variable en progresión y severidad. El cuadro clínico típico se presenta a los 5 ó 10 días después del parto. Algunos recién nacidos tienen discretas lesiones cutáneas y no presentan síntomas sistémicos. Otros siguen un curso bifásico, inicialmente aparecen lesiones agrupadas de la piel, seguidas por diseminación posterior del virus. También puede presentarse como una enfermedad aguda acompañada de extensas lesiones cutáneas y toma visceral. La complicación más severa es la neumonía, más raramente encefalitis y/o hepatitis. Algunos autores reportan una mortalidad asociada a la infección del recién nacido entre el 10 y el 30 %.

El abordaje clínico de la varicela neonatal debe centrarse en la prevención. Si es posible, el parto debe ser demorado entre 5 y 7 días después del inicio de los síntomas maternos para permitir la transferencia pasiva de los anticuerpos protectores. Si esto no es posible, el neonato debe recibir globulina inmune VZ. Con esto se previene o se modifica la severidad de la infección. La

dosis mínima en el neonato es de 125 U. Todo prematuro que nace de una madre con varicela activa alrededor del parto debe recibir la inmunoglobulina (aunque esté presente por más de una semana) y además debe recibir acyclovir a la dosis de 10 mg/kg cada 8h.

También puede presentarse varicela en los RN por exposición posparto nacido de una madre susceptible.

La frecuencia de las complicaciones declina rápidamente en semanas después de nacer.

Otras medidas de prevención adicionales son: evitar el contacto del niño con las lesiones cutáneas maternas. La lactancia materna es permitida siempre que la piel de los senos no esté invadida. Muchos neonatólogos actualmente recomiendan el uso de acyclovir. Cuando se administra dentro de las 24h del inicio del rash es efectivo en disminuir la morbimortalidad.

Herpes zoster

Es una forma regional de la infección por el mismo virus después de su reactivación endógena en un huésped parcialmente inmune, que afecta una raíz nerviosa y su correspondiente dermatoma. Produce una neuritis asociada a lesiones eritemato-vesiculosas en la piel que inerva.

CAUSA

Von Bokay fue el primero en establecer la relación del herpes zoster con la varicela, observando que niños susceptibles adquirirían la varicela después de la exposición a pacientes con herpes zoster. La relación entre estas dos enfermedades fue definitivamente establecida cuando se demostró que el virus aislado en estas dos enfermedades reunían idénticas características biológicas, clínicas e inmunológicas.

PATOGENIA

El zoster es causado por la reactivación de virus dormidos, que fueron sembrados en los ganglios regionales durante la infección primaria por el VVZ. Durante la infección primaria, el VVZ viaja por la piel y mucosas hacia el final de los nervios sensoriales y de aquí a los ganglios, donde se inicia la infección latente. La inmunidad celular usualmente previene la reexpresión clínica de la infección. La disminución de la inmunidad celular revierte la infección. Esto se manifiesta en las siguientes situaciones: inmunosupresión por drogas, infección por el VIH, tumores, manipulaciones quirúrgicas, transfusiones y a veces por trauma local.

Durante la reactivación, el VVZ se replica en el ganglio, causando necrosis e inflamación que se manifiesta clínicamente por neuralgia. El virus entonces viaja hacia atrás en los nervios sensoriales e infecta el área de la piel dentro de su respectivo dermatomo.

INMUNIDAD

Los pacientes inmunocomprometidos tienen una mayor incidencia y severidad de las infecciones por el herpes zoster, especialmente la diseminación con invasión de los órganos internos. Se estima que del 20 al 50 % de los pacientes con enfermedad de Hodgkin's desarrollan herpes zoster, en menor cuantía los pacientes con leucemia y los linfomas. Usualmente se presentan a los pocos días de iniciar la quimioterapia (primer mes) o la radioterapia (7 meses). Además del 20 al 40 % de los trasplantes de médula ósea desarrollan herpes zoster durante el primer año de transplantado. Finalmente, el herpes zoster puede ser la manifestación inicial de la infección por el VIH.

EPIDEMIOLOGÍA

El herpes zoster no presenta preferencias por género, raza ni variaciones estacionarias. Es menos contagioso que la varicela y no hay pruebas de que pueda ser adquirido mediante contacto con pacientes con varicela o herpes zoster.

La incidencia aumenta con la edad con un 1,4/1 000 en niños de 10 a 19 años a 5,1/1 000 en los pacientes con 80 a 89 años. Esto se debe a la declinación de la inmunidad celular con la edad.

El riesgo del 2do. ataque es tan alto como el primero, y los riesgos de la neuralgia posherpética aumentan con la edad.

Es muy rara en los niños y muy frecuente en los mayores de 60 años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presencia de dolor y parestesias en el dermatoma asociado precede el inicio del rash por varios días. Ocasionalmente, pueden presentar neuralgias sin manifestaciones cutáneas, una condición conocida como zoster-sine herpette.

El dolor del herpes zoster puede ser intenso y confundirse con: infarto del miocardio, glaucoma, apendicitis, nefrolitiasis, etc. Sin embargo, una vez que el rash aparece es patognomónico. Este consiste en una agrupación de vesículas en una base eritematosa confinada a un dermatoma (Fig. 113.17). El rash es usualmente unilateral y no sobrepasa la línea media. Las áreas más frecuentemente son: el tronco de T3 a L2 y la región del trigémino, particularmente la división oftálmica es la afectada. Se manifiesta por presentar vesículas en la punta y a los lados de la nariz

Las vesículas asociadas al zoster evolucionan hacia pústulas hacia el 3er. día y a costras dentro de 7 a 10 días y finalmente pierden la costra en 2 ó 3 semanas.



Fig. 113.17. Lesiones de varicela zoster en miembro inferior.

COMPLICACIONES

La neuritis aguda y la neuralgia posherpética es la complicación más debilitante de la infección por el VVZ. Se define como el dolor que persiste después que la lesión cutánea cura y está presente en el 10 al 15 % de los pacientes. El porcentaje aumenta con la edad.

Zoster oftálmico. Son frecuentes las complicaciones oftálmicas: conjuntivitis, ptosis o retracción de los párpados, coriorretinitis, keratitis, uveítis, neuritis óptica y infección bacteriana secundaria que ocasionalmente evolucionan a una panoftalmitis.

Otras complicaciones menos frecuentes son: parálisis motoras, meningoencefalitis, mielitis, angeítis granulomatosa de las arterias cerebrales y por último, el síndrome de Ramsay Hunt (parálisis facial asociada al zoster del oído medio o de la membrana timpánica) por toma de los nervios facial y auditivo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las infecciones producidas por el VVZ es clínico y solamente en casos excepcionales (casos severos, atípicos, diferenciar virus salvajes de los virus de la vacuna), se recurre a estudios virológicos y serológicos.

El virus de la varicela puede ser aislado en el raspado de la base de la vesícula durante los 3 a 4 días de la erupción, pero muy raro en otros sitios incluyendo las secreciones del aparato respiratorio.

Un aumento significativo en el suero del anticuerpo IgG por medio de un test serológico puede retrospectivamente confirmar el diagnóstico.

El cultivo del virus requiere de 3 a 5 días. El método del PCR y el test antigénico rápido por inmunofluorescencia son efectivos. El raspado de la piel es la muestra preferida para estos métodos.

La microscopía electrónica puede usarse para identificar individualmente los virus herpes en situaciones que necesiten un diagnóstico diferencial rápido (descartar varicela) y cuando no esté disponible la detección del antígeno.

El test de Tzanck disponible en los departamentos de patología es rápido y útil para la confirmación del virus del herpes simple, pero no es específico para la varicela.

Los test serológicos son menos específicos que los rápidos antigénicos.

La determinación del antígeno de membrana (anticuerpo fluorescente) conocido como test FAMA se considera el "gold-standard" para la identificación de los anticuerpos del VZ. Tiene la dificultad de que su realización necesita mucho tiempo.

TRATAMIENTO

Es una enfermedad autolimitada.

Tratamiento sintomático. Se emplean: acetoaminofén para el control de la fiebre, lociones para calmar el prurito y la administración de líquidos para mantener la hidratación. El empleo del ácido acetilsalicílico (aspirina) está contraindicado por su asociación al síndrome de Reye's.

Debe señalarse que el uso de drogas antiinflamatorias no esteroideas en los niños con varicela pudieran aumentar los riesgos de necrosis de partes blandas y formas invasivas del estreptococo grupa A β hemolítico.

El tratamiento específico es el acyclovir. Sus indicaciones están señaladas en el cuadro 113.7. Todo paciente con síntomas de diseminación debe recibir acyclovir de inmediato por la vía i.v. Esta droga antiviral, cuando se administra precozmente, evita la progresión de la varicela hacia formas sistémicas en los niños de alto riesgo.

La administración de acyclovir oral reduce los síntomas clínicos de los niños con varicela, siempre que sea administrado en las 24h siguientes al inicio de las lesiones cutáneas. No interfiere la inducción de la inmunidad por el VVZ.

Cuadro 113.7. Empleo del acyclovir en los niños con varicela.

Indicaciones

Pacientes con:

- Tumores malignos, trasplante de médula ósea y esteroides a dosis altas.
- Inmunodeficiencias congénitas de las células T.
- Infección por el VIH.

- Varicela neonatal desarrollada en los 5 días previos y los 2 días siguientes al parto.
- Asociada con neumonía o encefalitis.

Forma de administración:

- Vía intravenosa.
- Dosis: <1 año: 10 mg/kg/dosis administrada cada 8h en forma de infusión de una hora de duración.
- >1 año: 500 mg/m²/dosis en igual forma, durante 7 días o hasta que se observe ausencia de lesiones nuevas durante 48h.
- Una forma común para todas las edades es la de 1 500 mg/m²/24h dividida en 3 dosis.

Como la droga se elimina por los riñones, se debe administrar líquidos al mismo tiempo que la droga, para evitar el daño renal, y la dosis debe reducirse apropiadamente en casos de disfunción renal.

Opcional:

Pacientes con:

- Enfermedades crónicas de la piel (eczema atópico).
- Enfermedades crónicas como la FQ y la diabetes.
- Enfermedades que necesitan tratamiento crónico con salicilatos o esteroides.
- Niños sanos, sobre todo en los >12 años o en los contactos domiciliarios secundarios.

Forma de administración:

- Iniciarlos en las 24h siguientes a la aparición de las primeras lesiones.
- Dosis: 20 mg/kg/dosis (hasta un máximo de 800 mg/dosis) administrados en forma de 4 tomas al día. Duración 5 días.

Inmunización activa. Se dispone de dos tipos de vacuna. Una simple antigénica y una combinada con las vacunas del sarampión, paperas, rubéola y varicela (MMRV) La vacuna de virus vivo atenuado está disponible mundialmente con el nombre de VARIVAX (Merck, N). Esta vacuna se desarrolló en Japón, todas usan la cepa OKA del VZ que fue aislada de un niño saludable con varicela y atenuada por pasaje secuenciales en tejidos de cultivo.

Esta vacuna está licenciada en la mayoría de los países para su empleo en niños sanos mayores de 12 meses que no hayan padecido la varicela.

El esquema sugerido es:

- Una dosis para los niños hasta la edad de 12 años.

- Dos dosis separadas por 4 a 8 semanas en los niños de 13 años o mayores.
- Dosis y vía de administración. La dosis recomendada es de 0,5 mL, por vía subcutánea, aunque la vía i.m. también puede emplearse.

Immunogenicidad. Más del 95 % de los inmunizados entre los 12 meses y los 12 años desarrollan inmunidad celular y humoral al VVZ después de una dosis simple de la vacuna. En las personas de 13 años o más las cifras de seroconversión son del 78 al 82 % después de la primera dosis y del 99 % después de la segunda.

Recomendaciones:

- Debe iniciarse desde los 12 meses de edad hasta los 12 años.
- A los 12 a 18 meses. Una dosis de la vacuna es recomendada para la vacunación universal de todo niño inmunocompetente sin historia de haber padecido la infección.
- De los 19 meses a los 13 años de edad. La inmunización de los susceptibles es recomendada en cualquier momento antes de cumplir los 13 años.
- Adolescentes y adultos jóvenes. Aquellos que son susceptibles a la varicela deben ser inmunizados con dos dosis de la vacuna con un tiempo de 4 a 8 semanas entre una y otra dosis
- Administración simultánea. Puede administrarse simultáneamente con la vacuna triple viral (sarampión-rubéola-parotiditis), pero en jeringuillas distintas y en lugares separados.
- Si no se administran simultáneamente, el intervalo entre una vacuna y otra debe ser de por lo menos un mes.

La vacuna combinada MMRV (Proquad, Merck, NJ) fue licenciada en Estados Unidos en 2005 para su uso en niños de 12 meses a 12 años. Esta vacuna contiene una mayor cantidad del virus VZ que la vacuna monocomponente y la misma cantidad de los virus del sarampión, paperas y rubéola. Como la MMR la seroconversión es mayor que el 98 % después de la administración de 2 dosis.

Inmunización pasiva. La inmunización con la inmunoglobulina VZ puede prevenir o más frecuentemente atenuar las manifestaciones clínicas en las personas expuestas al virus con altos riesgos de formas severas. Frecuentemente, se usa en aquellos casos en que la vacuna está contraindicada en los inmunocomprometidos susceptibles, neonatos cuya madre adquiere la varicela 5 días antes o 2 días después del parto, adolescentes o adultos al igual que prematuros y embarazadas. Debe ser administrada dentro de las 96h de la exposición.

La dosis de la inmunoglobulina VZ por la vía i.m. es de un vial (1,25 mL) que contiene 125 U por cada 10 kg de peso. La dosis máxima es de 625 U (5 viales). Nunca debe administrarse por vía i.v.

Se ha reportado en pacientes sanos que altas dosis de aciclovir por vía oral 7 a 14 días después de la exposición por 5 a 7 días es efectiva en la prevención o modificación de la varicela.

Presentación del herpes zoster después de la vacuna. Se han documentado casos de HZ en pacientes vacunados tanto en los inmunocomprometidos o no comprometidos dentro de 25 a 722 días después de la vacunación. Estudios de población realizados por la CDC y no publicados señalan que el HZ se presenta en los no vacunados en una proporción de 68/100 000 y en los vacunados 2,6/100 000.

Enfermedad por inclusión citomegálica

Es una enfermedad extremadamente multiforme en su sintomatología, causada por uno de los 8 virus ADN miembros de la familia *Herpesviridae*, que tiene el mayor genoma de todos los virus que infectan a los humanos, que infecta solo a los humanos y que se replica fundamentalmente en los macrófagos y los fibroblastos.

El virus citomegálico (VCM) está adaptado al sistema inmune y se elimina por casi todos los líquidos corporales incluyendo orina, saliva y semen. En muchas infecciones no hay impacto aparente en el sistema inmune y muchas personas infectadas están libres de la enfermedad. La enfermedad asociada al VCM generalmente se presenta en pacientes con compromiso del sistema inmune, como es el caso de la infección por el VIH o aquellos que reciben un trasplante de órganos. Las últimas observaciones sobre esta infección sugieren que la infección congénita puede ser debida parcialmente a una disfunción placentaria causada por la infección de la placenta por el virus.

Es la infección viral congénita más frecuente, afectando un estimado del 1 al 2 % de los nacidos vivos. La mayoría de los fetos infectados por el VCM son asintomáticos al nacer, pero algunos son dañados irreversiblemente con secuelas neurológicas importantes.

La infección congénita adquirida intraútero guarda escaso parecido clínico con la infección adquirida por los lactantes en el período posnatal, que a su vez difiere de la infección en el niño mayor.

La mayoría de los pacientes infectados por el VCM (90 %) presentan formas clínicas asintomáticas y los pacientes inmunodeprimidos desarrollan formas severas.

Hay indicios de que la infección por el VCM pudiera estar implicada en la patogenia de la arterioesclerosis.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por el VCM tiene una distribución universal y es transmitida horizontalmente (por contacto directo de persona a persona), verticalmente (de la madre al recién nacido, antes, durante o después del parto) y por la vía nosocomial por medio de las transfusiones de sangre. El VCM permanece en forma latente después de la infección primaria y su reactivación ocurre años después sobretodo en los pacientes inmunodeprimidos.

La transmisión horizontal es probablemente el resultado del contacto con la saliva contaminada o por transmisión sexual. Puede jugar un papel en la transmisión el contacto con la orina infectada.

La raza, estado socioeconómico y género, son determinantes con importancia en la edad en que se produce la infección primaria.

El curso más común para la mujer en período reproductivo es la diseminación intrafamiliar del virus de un miembro de la familia al otro. El virus suele penetrar en la familia por medio de un niño infectado. Los niños suelen infectarse durante los años preescolares y en los primeros años de la educación primaria. La tasa de prevalencia de estos niños es del 22 al 57 %. El niño infectado elimina el virus por la orina por tiempo prolongado.

El virus puede además contaminar objetos inanimados como los juguetes en los círculos infantiles y contaminar a los trabajadores de estos centros. La seroconversión anual en estos trabajadores es aproximadamente del 11 % comparado con el 2,2 % de la población general.

Otra forma de infección posnatal es por medio de la lactancia materna, pero raramente produce formas sintomáticas. También las transfusiones de sangre y los transplantes de tejidos y de órganos pueden ser vía de transmisión. La transfusión de sangre tiene un riesgo de transmisión del 2 al 3 % por unidad de sangre administrada. En las unidades de cuidados intensivos donde los niños prematuros reciben múltiples transfusiones, el riesgo de adquirir una infección por el VCM es alto.

La transmisión vertical del virus se realiza por varios mecanismos. La transmisión intrauterina es el resultado del paso del virus a través de la placenta de una madre infectada primariamente o como resultado de una reactivación de una infección latente. Esta reactivación suele ocurrir después del 2do. trimestre.

La enfermedad congénita por VCM se produce cuando la infección primaria se adquiere durante el embarazo.

Los recién nacidos no infectados intrauterinamente adquieren la infección posnatal de dos formas. Aproximadamente el 10 % de las madres seropositivas eliminan el virus por las secreciones cervicales o vaginales y los recién nacidos adquieren la infección por medio de estas secreciones. La infección por esta vía por un RN normal es inaparente. La otra forma de infección es la lactancia materna, pero los RN sanos no desarrollan enfermedad aparente. Sin embargo, los niños pretérmino, pueden desarrollar infecciones sintomáticas como neumonía.

Los niños menores de 2 años que adquieren la infección después del parto, eliminan el virus por la orina y la saliva como promedio durante 18 meses con un rango de 6 a 40 meses. En contraste, en los niños mayores y los adultos la eliminación del virus por estas vías dura pocos días o varias semanas, rara vez por mayores períodos.

El virus se elimina por todas las secreciones con la excepción de las lágrimas, el semen, y las secreciones cervicales y vaginales tienen una alta carga del virus, por lo que se considera que la transmisión puede ocurrir por vía sexual. Los homosexuales tienen altos rates de infección.

La infección hospitalaria paciente-paciente es muy rara y solo ha ocurrido en casos con estadías prolongadas. La infección del feto después de la infección primaria es del 40 al 50 % y del 1 % después de la reinfección.

El lactante infectado verticalmente, elimina el virus por la saliva, las secreciones nasofaríngeas y la orina por varios meses y aún años; es una fuente importante de transmisión horizontal.

Durante el embarazo el riesgo de seroconversión es del 1 % y las mujeres con mayor riesgo son: trabajadoras de círculos infantiles, enfermeras de hospitales, unidades de diálisis, de salud mental y en áreas donde se realizan cuidados relacionados con la inmunosupresión.

Las mujeres que trabajan en estos ambientes se les debe realizar exámenes para valorar el estado de los anticuerpos del VCM como parte del estudio o evaluación preconcepción (Cuadro 113.8).

Cuadro 113.8. Transmisión del VCM.

Modo de transmisión	Porcentaje
<i>Transplacentario</i>	
Infección materna primaria	50
Infección recurrente	0,5 a 2
<i>Perinatal</i>	
Lactancia materna	25 a 50
Secreción cervical	10
<i>Posnatal</i>	
Instituciones infantiles	10 a 70
Intrafamiliar	50
<i>Sexual</i>	
Oral	Desconocida
Genital	Desconocida.
<i>Nosocomial</i>	
Transfusión	2 a 10 (no screening)
Personal del hospital	>1

CAUSA

Se trata de un virus de la familia de los herpes virus, con un ADN de doble cadena, es el mayor de esta familia.

Como el genoma está compuesto de aproximadamente 230 kb, que codifican más de 100 proteínas, es muy difícil de determinar cómo ocurre la infección. Las glicoproteínas de la envoltura son antigénicas y las responsables de disparar la respuesta inmune. La mayoría de los anticuerpos neutralizantes inducidos por los antígenos del virus actúan contra la glicoproteína gB.

Durante el período latente, el virus se alberga en varios sitios que incluyen: monocitos, médula ósea y tejido renal. Es lábil al calor (37°C), se inactiva a los 56°C y es muy estable en la orina a 4°C.

PATOGENIA

La infección por el VCM se presenta en forma primaria o después de un período de latencia (reactivación).

Infección primaria. Es producto del primer contacto con el virus. Puede adquirirse durante los períodos prenatales, natal y posnatal. La infección primaria materna está asociada con un daño más severo en el recién nacido, sobretodo si la infección es al inicio del embarazo que la infección por reactivación. Se reporta que solo el 15 % de los recién nacidos de madres infectadas presentan evidencias clínicas de la enfermedad.

Reinfección o reactivación. Un organismo seropositivo, en estadio latente, puede ser expuesto a una reinfección endógena o exógena. La infección exógena a un nuevo VCM de diferente tipo antigénico daría lugar a la reinfección.

La reactivación endógena, por activación de una infección latente del VCM puede ocurrir en situaciones fisiológicas, patológicas y iatrogénicas (embarazo, inmunosupresores, transplante de órganos o tejidos y las transfusiones de sangre). Cuando estos tipos de infección se desconocen se le llama infección recurrente.

Las infecciones recurrentes raramente son sintomáticas y/o severas, pero pueden desarrollar discapacidades como la deficiencia de la audición, que se presenta en el 10 % en ambas infecciones, pero en caso de las primarias son mucho más severas y se presentan en el 50 %.

Infección materna. Un factor de riesgo para la infección materna durante el embarazo es una íntima exposición a un niño seropositivo, sobre todo menor de 2 años en el hogar o en instituciones infantiles.

El estado funcional de inmunidad materna celular y humoral al VCM es un importante factor de riesgo para la transmisión viral durante el embarazo (ejemplo:

VIH). Dada la reducida severidad de la infección en los niños nacidos de madres seropositivas es posible que una inmunidad preexistente reduzca o elimine la viremia materna y de esta forma protege al feto.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección primaria materna es difícil, pues es usualmente asintomática y solo puede hacerse el diagnóstico clínico cuando aparezcan los síntomas y signos en la madre o en el feto. Los síntomas de la infección materna solo se presentan en el 10 % de las embarazadas infectadas e incluyen: síntomas gripales, mialgias y astenia con fiebre o sin ella. También pueden presentar un síndrome similar al de la mononucleosis infecciosa.

Entre los hallazgos del laboratorio se incluyen, linfocitosis y aumento de las enzimas hepáticas (50 %). La presencia de signos fetales por el ultrasonido es muy útil para el diagnóstico.

En las gestantes con infección activa, el virus puede ser cultivado en la orina, saliva, secreciones cervicovaginales, líquido amniótico y leche materna.

En las mujeres, las secreciones cervicales son las más indicadas para el cultivo del virus. La saliva es un medio de alta concentración del virus.

En el hombre la mayor concentración está en el semen. La eliminación del virus por la orina es común para todos los infectados y es el medio más utilizado actualmente para su cultivo.

Otros métodos comunes para el diagnóstico de la infección materna es la determinación de anticuerpos. Los estudios serológicos más usados son: test de hemoaglutinación indirecta, inmunofluorescencia, fijación del complemento y el método de ELISA.

La identificación de la seroconversión materna es el "gold standard" para el diagnóstico de la infección materna. Durante la infección aguda los niveles de anticuerpos IgG-VCM y el IgM-VCM comienzan a aumentar. Cuando los test son indicados adecuadamente, los títulos elevados identificarán las madres seropositivas con una sensibilidad del 99 % y una especificidad del 95 %. La identificación de la seroconversión del IgG-VCM o un aumento de 4 veces los niveles de la IgG-VCM es la mejor vía para el diagnóstico de la infección primaria. En algunos casos el aumento en los títulos puede retardarse hasta 4 semanas del cuadro agudo.

La infección primaria puede también ser documentada por la determinación de la IgM-VCM. Estos anticuerpos tienen una sensibilidad del 75 %. La variabilidad de los anticuerpos IgM después de la infección primaria y el hecho de que no todas las mujeres con infección primaria adquirirán cantidades detectables de IgM, en algunos casos, pudiera llevar a una clasificación

equivocada de infección primaria como recurrente. Por lo anterior señalado, lo mejor para la confirmación de infección materna debe ser la seroconversión de la IgG de - a + o un incremento de 4 veces los valores de los títulos de la IgG.

El examen del líquido amniótico puede ayudar al diagnóstico de la infección materna. El test del PCR, especialmente después de la semana 21 es específico y sensible en el diagnóstico de infección fetal. Pero el diagnóstico de infección fetal solo es insuficiente para predecir enfermedad en el RN. El ultrasonido es predictivo de enfermedad en el RN y de secuelas a largo plazo.

Infección congénita (fetal). Afortunadamente la mayoría (90 %) de los casos de infección primaria o recurrente en la embarazada produce una infección asintomática en el recién nacido (el 10 % de estos desarrollan secuelas tardías), sin embargo, la potenciabilidad de producir una infección severa en el recién nacido existe.

La transmisión de la infección madre-feto ocurre durante el embarazo con igual frecuencia en los tres trimestres.

El modo de transmisión primario de la madre al feto es por intermedio de la placenta. Los leucocitos infectados atraviesan la placenta y llegan a la circulación fetal por medio de los vasos umbilicales o el virus infecta directamente la placenta y las células del líquido amniótico. Estos líquidos amnióticos infectados son ingeridos por el feto y se produce la infección primaria. El sitio primario de la infección para la replicación del virus es el riñón. Las infecciones severas se producen cuando la infección ocurre en la primera mitad del embarazo.

Debido a que la mayoría de las mujeres con infección primaria son asintomáticas, la infección congénita es diagnosticada por el ultrasonido fetal. El VCM es señalado como el causal en el 1,6 al 5 % de los ultrasonidos diagnósticos de hidropesía fetal no inmune. Otros hallazgos que deben sospechar infección congénita por el VCM son: el retardo del crecimiento intrauterino, microcefalia, ventriculomegalia, calcificaciones periventriculares, ascitis fetal, efusión pericárdica y pleural, hepatoesplenomegalia, polihidramnios, oligohidramnios, intestino ecogénico e íleo pseudomeconial. En algunos casos, la ascitis fetal y el derrame pleural desaparecen espontáneamente cuando el embarazo avanza. Esto es señal de regresión de enfermedad severa.

El mejor método diagnóstico de la infección intrauterina es el aislamiento del virus en el líquido amniótico o la identificación del ADN del VCM por el PCR. También la presencia de la IgM-VCM en la sangre del cordón umbilical es altamente sugestiva de infección fetal. Este método no es aplicable antes de la semana 22 de la gestación, pues la respuesta inmune en el feto no se desarrolla antes de esta semana. El diagnóstico

prenatal debe ser reservado para los embarazos en los cuales el ultrasonido indique sospechas de infección fetal.

Infección en el recién nacido. Aproximadamente el 10 % de los recién nacidos con infección congénita, presentan manifestaciones clínicas.

Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio en la infección congénita por el VCM.

Hallazgos físicos:

- Retardo del crecimiento intrauterino.
- Hidropesía fetal no-inmune.
- Microcefalia.
- Ventriculomegalia.
- Calcificaciones intracraneales.
- Defectos en la audición.
- Ictericia.
- Hepatitis.
- Hepatoesplenomegalia.
- Coriorretinitis (Fig. 113.18).
- Íleo pseudomeconial.
- Sordera.
- Púrpuras-petequias.

Hallazgos del laboratorio:

- Trombocitopenia.
- Anemia.
- Transaminasas séricas elevadas.
- Hematopoyesis extramedular.
- Aumento de las proteínas en el LCR > 120 mg/dL.

Los niños más severamente afectados tienen una mortalidad del 30 %.

Las secuelas a largo plazo son una deficiencia de la audición neurosensorial y alteraciones en el aprendizaje. Muchos niños que parecen normales al nacer pueden presentar pérdida de la audición u otras manifestaciones neurológicas.

La pérdida de la audición, es la anomalía más importante en niños con infección congénita subclínica. Estas manifestaciones usualmente aparecen en los dos primeros años de vida. Puede ser unilateral o bilateral y también progresiva. Estos niños necesitan un seguimiento con exámenes audiológicos para detectar precozmente cambios en el estado de la audición.

Los niños con infección congénita por el VCM nacidos de madres con anticuerpos positivos antes del embarazo adquieren el virus como resultado de la infección materna recurrente. Estos niños son usualmente asintomáticos al nacer y se desarrollan normalmente, pero el 90 % eliminan el virus en la orina por meses o años después de nacer. El 10 % de los niños infectados en forma recurrente por el VCM presentan pérdida de

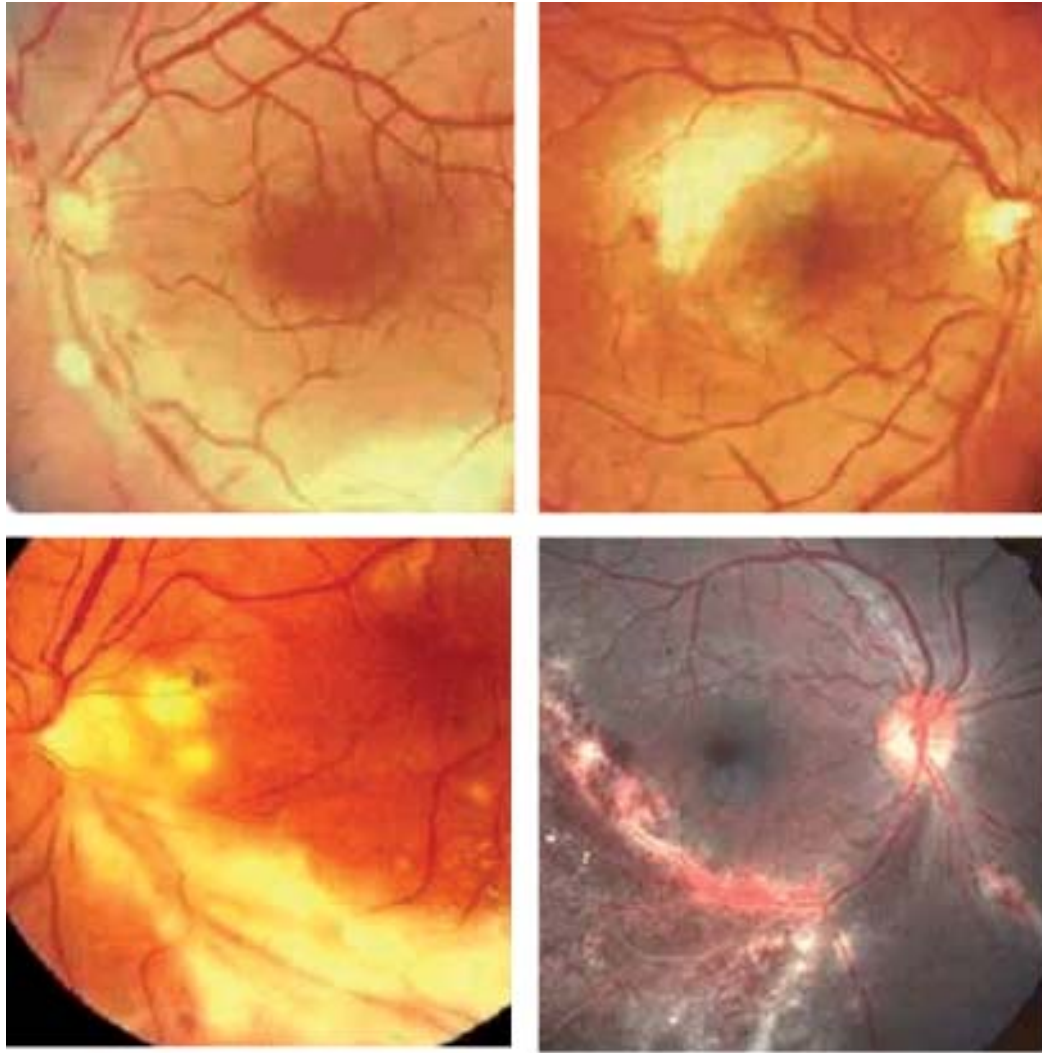


Fig. 113.18. Imágenes oftalmoscópicas de la coriorretinitis

la audición como la única manifestación de la infección. La presencia de anticuerpos maternos al VCM antes del embarazo le confiere al feto protección y disminuye la severidad de las complicaciones y secuelas de la infección congénita

El VCM puede ser transmitido al recién nacido durante el período natal y posnatal.

El mecanismo de transmisión se realiza por intermedio de las secreciones cervicales en el momento del parto, por medio de la lactancia materna y por las transfusiones sanguíneas. Con la excepción de las transfusiones, el recién nacido que se infecta por las secreciones cervicales o por la lactancia materna, puede tener anticuerpos maternos pasivamente adquiridos que minimizan la severidad de la infección.

La forma de presentación de la infección por el VCM adquirida perinatalmente es la neumonitis, que puede producir un rápido deterioro del lactante y muerte en el 10 % de los casos.

Forma adquirida en niños mayores. Si la enfermedad es impredecible en el lactante, aún lo es más en el niño mayor. Depende de la vía de transmisión y de su competencia inmunológica. La mayoría suelen ser asintomáticos.

En los niños mayores con sistema inmunológico competente, su forma de presentación es un síndrome similar a la mononucleosis.

La mononucleosis por el VCM suele ser leve, con una duración de 2 a 3 semanas. Algunos presentan fiebre persistente, hepatoesplenomegalia, y adenopatías. La angina es ligera o moderada y no se acompaña de exudado. Una fatiga importante y persistente suele acompañar este síndrome. Se acompaña de linfocitosis atípica, pero los anticuerpos heterófilos son negativos.

Algunos casos presentan un rash morbiliforme y en casos más raros una franca hepatitis. Menos frecuente se pueden presentar una poliartritis migratoria sobre todo en los dedos, rodillas y pies. Y raramente

neumonía. Esta infección primaria en los niños mayores también puede presentarse como un síndrome febril prolongado. En los pacientes con sistema inmune normal las recurrencias son asintomáticas.

En los pacientes inmunodeprimidos, el riesgo de presentar formas severas aumenta tanto con la primoinfección como en las recaídas.

En estos pacientes el cuadro clínico se manifiesta por: neumonitis (la más frecuente), hepatitis, coriorretinitis y fiebre con leucopenia.

Estas manifestaciones clínicas pueden presentarse aisladamente o combinadas, en este último caso casi siempre mortales.

Los pacientes con mayor riesgo son los transplantados y los pacientes con SIDA. En estos casos la neumonitis, la retinitis y la participación del SNC y el aparato digestivo suelen ser severas y progresivas. Otra característica es la presencia de ulceraciones submucosas a lo largo de todo el tubo digestivo, al igual que la colecistitis, pancreatitis y hepatitis fulminante. Se han descrito casos raros de enfermedad sistémica severa, a veces mortal, en lactantes sanos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección citomegálica es difícil y confusa por la ubicuidad del virus, el alto grado de su excreción, las formas asintomáticas, la frecuencia de las reactivaciones, el desarrollo de la IgM en algunos episodios de reactivación y la presencia de infecciones concurrentes.

El virus puede ser aislado por cultivo en: orina, saliva, faringe, leucocitos, leche materna, semen, secreciones cervicales y otros líquidos orgánicos o tejidos. El examen de las células con cuerpos de inclusión intranucleares eliminado en la orina es un examen insensible.

La recuperación del virus de un órgano diana puede dar evidencias inequívocas del diagnóstico. Sin embargo, un diagnóstico presuntivo puede ser hecho por un incremento en 4 veces los títulos en los sueros pareados o por el aislamiento del virus. Las técnicas del ADN viral en líquidos o tejidos especialmente en el LCR por el método del PCR o por hibridación están disponibles en algunos laboratorios.

El aislamiento del virus en la orina puede no reflejar enfermedad aguda y debe ser evaluado con precaución, pues su eliminación puede prolongarse después de la infección inicial hasta dos años o más.

El diagnóstico de la infección congénita requiere la obtención de muestras en las 3 primeras semanas de nacido, pues el diagnóstico después de este tiempo no puede excluir la posibilidad de infección posnatal debido a la exposición al VCM en el aparato cervical o vaginal

materno. El "gold standard" para el diagnóstico de infección congénita es la identificación del virus en la orina o la saliva. La identificación del VCM DNA en la sangre por el PCT es muy específica y sensible. El aislamiento del virus es diagnóstico. La diferenciación entre una infección intrauterina y una infección natal o posnatal es difícil en el lactante a no ser por la presencia de manifestaciones clínicas de la forma congénita (coriorretinitis, ventriculitis).

Halwachs y col. han desarrollado un test rápido para el diagnóstico (VCM-PP65) que detecta antígenos específicos del VCM en los glóbulos blancos en sangre periférica, lo que permite el diagnóstico antes del desarrollo clínico de la infección y sirve para evaluar los resultados del tratamiento.

PREVENCIÓN

La identificación de aquellas mujeres con alto riesgo de adquirir infecciones por el VCM y la educación y la enseñanza de los riesgos potenciales y las consecuencias para el feto y el recién nacido, es una de las mayores medidas para la prevención de la infección congénita.

Las mujeres que trabajan en ambientes con alto riesgo: círculos infantiles, cuneros, áreas donde se atienden a pacientes inmunodeprimidos, se pueden beneficiar conociendo su estado por medio de test serológicos antes del embarazo o en las primeras semanas.

Las mujeres seronegativas pueden iniciar medidas estrictas de higiene para reducir el riesgo de adquirir una infección primaria:

Conocer que los niños menores de 3 años tienen el virus presente en la orina y saliva.

Lavarse las manos con agua caliente y jabón después de:

- Cambiarle los pañales y manipular la ropa sucia que va a la lavandería.
- Después de alimentar, bañar al niño o limpiarle sus secreciones nasales.
- Después de manejar los juguetes, tetes o cepillos de dientes.
- No compartir vasos, tazas, platos, cepillos de dientes o alimentos.
- No besar a su niño en o cerca de su boca.
- Compartir las toallas y dormir en la misma cama, evitar el contacto con la orina o la saliva del niño.

La adquisición de la infección, puede también ser prevenida en situaciones como:

- Utilizar donantes de órganos que sean seronegativos para el VCM.

- Evitar el empleo rutinario de sangre fresca, especialmente en aquellos casos en que son necesarias transfusiones reiteradas.
- Utilizar donantes seronegativos para el VCM en caso de trasplante de médula.

El empleo del ganciclovir y la inmunoglobulina específica para el VCM aunque hasta el momento los resultados no son concluyentes.

PRONÓSTICO DE LA INFECCIÓN CONGÉNITA

Cerca del 90 % de los casos sintomáticos de la infección congénita presentan evidencias demostrables de secuelas del SNC y de la audición en años posteriores. Tienen una mortalidad entre el 10 y el 20 %.

Los lactantes con infección subclínica, sintomática tienen un pronóstico mucho mejor. La principal preocupación sería la presencia posterior de pérdida o disminución de la audición neurosensorial, retraso mental (cociente de inteligencia <70) que estaría presente entre el 5 y el 10 %, y la coriorretinitis en el 3 al 5 % y otras manifestaciones menos frecuentes como son: anomalías en el crecimiento y desarrollo, microcefalia y deficiencia neurológica.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

Hay limitadas opciones para el tratamiento de la infección por el VCM.

El tratamiento no está indicado en personas inmunocompetentes, pero sí en los inmunocomprometidos y permanece muy controvertido en los lactantes con infecciones congénitas severas.

El tratamiento inicial y de por vida para el VCM está disponible para los pacientes inmunosuprimidos. Los agentes antivirales aprobados para el tratamiento de estos pacientes incluye; el ganciclovir, el foscarnet, el cidofovir, famciclovir y actualmente el valacyclovir. Además, se emplean las inmunoglobulinas ya sea la estándar o la hiperinmune.

En los pacientes inmunocomprometidos por trasplantes de médula ósea, corazón, riñón y en pacientes con SIDA, con infecciones por el VCM severas se han utilizado estas dos variantes:

- Ganciclovir: 7,5 mg/kg/24h, dividida cada 8h por vía i.v. por 14 días, con VCM-IVIG (400 mg/kg los días 1, 2, 7, y 200 mg/kg, el día 14).
- Ganciclovir: 7,5 mg/kg/24h, dividida cada 8h por 20 días, con IVIG 500 mg/kg un día si y otro no, hasta 10 dosis.

Un problema importante es la toxicidad frecuente y severa que presenta este medicamento: neutropenia, trombocitopenia, disfunción hepática, renal y digestiva.

El foscarnet es una alternativa antiviral, con limitada experiencia en niños.

Formas severas de la infección congénita. Se ha realizado un ensayo clínico en un grupo de recién nacidos con infecciones congénitas severas utilizando el tratamiento durante las primeras 6 semanas de vida con ganciclovir a la dosis de 6 mg/kg por dosis cada 12h por i.v., señalando que puede prevenir o atenuar los trastornos de la audición en los primeros 6 meses de vida y recuperar la audición durante el primer año de edad o posteriormente. Sin embargo, se presentaron manifestaciones tóxicas en el 63 % de los casos tratados, desarrollando significativa neutropenia, contra el 21 % en los no tratados. Este tratamiento tan controvertido tiene 3 principales inconvenientes:

- El empleo de la vía i.v. durante un período tan prolongado como 6 semanas.
- Los beneficios son limitados.
- Efectos tóxicos frecuentes y severos.

Retinitis. La combinación de ganciclovir oral con implantes intraoculares de ganciclovir es eficaz en el tratamiento de la retinitis en los adultos, pero no están disponibles ensayos en los niños.

El foscarnet ha sido aprobado para su empleo en el tratamiento de la retinitis por VCM y además es una segunda opción.

El cidofovir y el valganciclovir son eficaces en el tratamiento de la retinitis por el VCM en pacientes con SIDA, pero no han sido estudiados en los niños.

La infección por el VCM en los pacientes infectados por el VIH no es curada por las drogas antivirales actuales. Sin embargo, el tratamiento actual de la infección por el VIH conocido como TARSA ha disminuido significativamente la severidad y la necesidad de tratamiento de supresión a largo plazo.

Profilaxis de la infección por VCM. El ganciclovir o el acyclovir reducen el riesgo de morbilidad en caso de trasplantes de órganos sólidos.

El tratamiento profiláctico con valacyclovir en los adultos a la dosis de 2 g cada 6h por vía oral por 90 días es sano, y efectivo en prevenir la infección por el VCM después de los trasplantes renales.

Infección por VIH

Los niños no son adultos pequeños. La infección en ellos por el VIH difiere de la de los adultos en los siguientes aspectos: la vía de transmisión, el curso natural de la dinámica viral, la maduración del sistema inmune, las manifestaciones clínicas y la farmacocinética a las drogas antirretrovirus.

El tratamiento con altas dosis de terapia sumamente activa con antirretrovirus (TARSA) ha disminuido la mortalidad y la morbilidad, las infecciones oportunistas, los tumores y la muerte, pero una vez infectados la erradicación del VIH parece imposible hasta el momento actual.

Se calcula que 15 millones de niños son huérfanos a causa del VIH/SIDA y el 80 % de ellos viven en África. Cada día aproximadamente 1 800 lactantes adquirieron la enfermedad por medio de la transmisión maternofetal.

El SIDA en los niños fue descrito por primera vez en 1983 por los doctores *Arye Rubenstein* en Nueva York, *Arthur Ammann* en San Francisco y *Gwen Scott* en Florida. En 1987, el SIDA llegó a ser la 9na. causa de muerte en los niños de 1 a 4 años, y la 7ma. entre los jóvenes de 15 a 24 años en Estados Unidos.

El síndrome de la inmunodeficiencia humana (SIDA) es causado principalmente por el virus VIH tipo-1 que infecta esencialmente a los linfocitos CD4+. La disminución de estos linfocitos explica en gran medida el grado de inmunodeficiencia. La mayoría de estos niños son diagnosticados entre los 2 meses y los 3 años de edad. La vía de transmisión vertical es la más frecuente.

EPIDEMIOLOGÍA

El VIH/SIDA ha sido el responsable del fallecimiento de más de 20 millones de personas al nivel mundial y la causa principal de muerte en personas entre 19 y 59 años de edad. Aproximadamente en 2004 (Conferencia en Río de Janeiro) se estima que 40 millones de personas viven con la infección por el VIH, se producen 4,9 millones de nuevos casos, la prevalencia en los adultos es del 1,1 % y los fallecidos 3,1. En Latinoamérica viven con la infección 1,7 millones de personas. Se producen 240 000 nuevos casos, la prevalencia en adultos es de 0,6 % y fallecidos 95 000.

Los datos más recientes publicados en el Boletín de la ONU/SIDA de junio de 2000 muestran que a finales de 1999 había 1,3 millones de niños conviviendo con el VIH/SIDA. En 1999 se estima que se infectaron aproximadamente 620 000 niños y que murieron de SIDA 500 000, llegando a un total de 3,8 millones de muertes infantiles por su causa desde el comienzo de la epidemia.

Con el uso terapéutico de combinaciones de drogas (TARSA) que actúan sobre diferentes proteínas relacionadas con la patogenia del VIH, los rates de fallecidos en los países industrializados se ha reducido dramáticamente hasta valores del 80 %, no sucede lo mismo en los países subdesarrollados que carecen de estas drogas, pues la mayoría no han reportado estos beneficios.

En pediatría los tres grupos de población con mayor riesgo son:

- Los lactantes nacidos de madres infectadas por el VIH por medio de la transmisión materno fetal (transmisión vertical- TPN).
- Los pacientes a los que se le administraron hemoderivados contaminados por el VIH antes de 1985.
- Los adolescentes que adquieren la infección por contacto sexual o por consumo de drogas por vía intravenosa. Esta forma de transmisión se ha incrementado marcadamente en los últimos años.

Se calcula que el 60 % de las personas infectadas por el VIH a escala mundial son mujeres. El 90 % de los niños menores de 13 años se infectan por la transmisión perinatal.

Esto hace necesario descubrir métodos eficaces y accesibles para la prevención de la TPN. Nueve de cada diez infecciones ocurren en mujeres que viven en los países subdesarrollados, la mayoría de las cuales no tienen acceso al uso del AZT o a la tecnología médica requerida para la profilaxis con este fármaco, considerada la mejor opción para prevenir la TPN.

Aunque la mayoría de las mujeres con infección por el VIH se infectaron por el uso de drogas intravenosas, a partir de 1987 esta situación comenzó a cambiar y la infección heterosexual comenzó a aumentar notablemente; en 1993 fue del 40 % con una tendencia progresiva al aumento, con cifras actuales del 60 % o más.

El riesgo de transmisión madre-hijo varía entre el 15 y el 35 %. Las cifras menores son reportadas en Europa y las mayores en África. Estos porcentajes de transmisión reflejan la distribución de los factores de riesgo para la TPN.

Período de incubación. Aunque la edad media del comienzo de los síntomas es estimada entre 12 y 18 meses en los niños infectados perinatalmente no tratados, se ha identificado que un número de niños han permanecido asintomáticos por más de 5 años. Aproximadamente entre el 15 y el 20 % de los niños no tratados mueren antes de los 4 años de edad, con un promedio de edad al morir de 11 meses, mientras que la mayoría supervive más de 5 años.

Hemoderivados. A partir de 1985, con el desarrollo de la tecnología para el diagnóstico de la infección del VIH en los hemoderivados, la transmisión por esta vía ha disminuido notablemente, sobre todo en los países desarrollados y en países como Cuba, con un sistema de salud desarrollado con cobertura nacional.

Adolescentes. Esta es una edad en la cual la infección por el VIH está aumentando notablemente con

un incremento de nuevos casos del 77 % en los últimos 2 años. En Estados Unidos, la CDC (2006) reporta que el 50 % de los casos nuevos (20 000) ocurren en personas entre 13 y 24 años.

El número exacto de infecciones en el adolescente se desconoce, con estimados que varían entre 0,03 % en los reclutas hasta 1,2 % en los jóvenes con hogares en riesgo.

En la población pediátrica las minorías raciales y étnicas son determinantes en el porcentaje de las infecciones, sobretodo en las hembras.

El SIDA es la 6ta. causa de muerte entre los jóvenes de 15 a 24 años.

La orientación heterosexual a los adolescentes es alrededor del 98 %; en este grupo de jóvenes existe la creencia errónea que la infección por el VIH no les concierne, pues consideran que está solamente asociada con los homosexuales.

Dos tipos de conducta sexual son identificados en los jóvenes:

- Monogamia, sería cuando las parejas tienen relaciones estables por un tiempo.
- Sexo casual cuando hay cambios rápidamente o el adolescente tiene al mismo tiempo varias parejas sexuales. Este tipo de conducta sexual tiene un alto riesgo de infección por el VIH y se observa frecuentemente asociada en jóvenes con historia de: delincuencia, relaciones sexuales precoces, rapto, violación, incesto y abuso físico o sexual.

VÍAS DE TRANSMISIÓN

La transmisión de la infección por el VIH ocurre por medio de tres vías.

- Transmisión vertical de la madre al niño, también conocida como transmisión perinatal TPN.
- Transmisión por contacto sexual. Abuso sexual o no.
- Transmisión por contacto parenteral de sangre o líquidos corporales con sangre visible.
- Percutánea. Por intermedio de agujas contaminadas y otros instrumentos cortantes. Esta vía tiene un riesgo pequeño del 0,3 % para los trabajadores de la salud y los trabajadores del laboratorio.

La vía principal de infección en la población pediátrica es la vertical, que representa el 90 % de los casos. Este porcentaje de transmisión varía con los países:

- Estados Unidos y Europa-----12 a 30 %
- África y Haití-----25 a 52 %

La transmisión vertical puede ocurrir antes (intraútero) durante (intraparto) o después del parto o nacimiento (por medio de la lactancia materna). Las más

frecuentes son las dos primeras, pero la proporción de cada período se desconoce.

La transmisión intrauterina puede ser identificada tan precozmente como a la semana 10ma. del embarazo al identificar el virus por medios de cultivo o por medio del PCR en el tejido fetal.

Se ha propuesto una definición para la infección intrauterina que incluye toda infección en la cual el virus es detectado en sangre periférica por medios de cultivo o por el PCR en las primeras 48h de nacido.

La infección intraparto se sospecha cuando los resultados de los test diagnósticos son negativos en la primera semana y se vuelven positivos entre el 7mo. y 90 días en un lactante que no está alimentado al pecho.

Transmisión por medio de la lactancia materna. La vía menos frecuente de transmisión es la lactancia materna. En las madres infectadas por el VIH la leche contiene el virus tanto en su forma libre como en su forma asociada a las células.

Por medio de estudios prospectivos utilizando la metodología del metaanálisis, los riesgos de transmisión a través de la lactancia materna en mujeres VIHpositivas son del 14 %.

Las mujeres que lactan, que adquieren el virus posnatalmente son del 29 %. Esto sugiere que la viremia que se presenta después de la infección primaria pone al niño en un mayor riesgo de infección.

Transfusiones y sus derivados. Las transfusiones contaminadas con el VIH o sus productos derivados representaron un riesgo del 9 % en los pacientes pediátricos durante 1978 a 1995. Esta etapa es anterior a la producción del test para la detección de anticuerpos en la sangre y sus derivados.

Encuestas en hemofílicos observados entre 1985 y 1989 demostraron que el 70 % de los pacientes con deficiencias severas del factor VIII y el 50 % del factor IX fueron seropositivos.

A partir de 1985 con la aplicación del test de screening para el VIH y en 1994 con el tratamiento por medio del calor del factor VIII, virtualmente la infección por el VIH ha desaparecido de esta población.

La implantación del test de screening a la sangre de donantes ha disminuido notablemente la infección por esta vía, pero no eliminada totalmente: el riesgo actual es de 1 caso por cada 60 000 transfusiones.

Contacto sexual. En la edad pediátrica, el contacto sexual es una vía infrecuente de transmisión del virus VIH, pero algunos casos han sido reportados en niños que han sido objetos de abuso sexual. En contraste, el contacto sexual es la vía de infección más frecuente en la adolescencia; es responsable de por lo menos la tercera parte de las infecciones.

Desarrollar una sexualidad saludable es una tarea importante en los adolescentes. No todo adolescente tiene igual riesgo de infectarse por el VIH. Algunos adolescentes inician su vida sexual siguiendo una vía segura, mientras que otros rápidamente adoptan prácticas sexuales de alto riesgo asociadas a otras conductas de alto riesgo como son: el hábito de fumar, uso del alcohol y las drogas.

PREVENCIÓN

La prevención es actualmente el único medio de control para esta enfermedad. Un método de prevención específico en pediatría consiste en interrumpir la transmisión perinatal.

En 1994, un grupo de investigadores en Francia y Estados Unidos realizaron un ensayo clínico al azar, con controles placebo donde enrolaron 477 mujeres embarazadas VIHpositivas. Este proyecto se conoce como (ACTG-076) (AIDS Clinical Trial Group protocol-076). Los resultados se observan en el cuadro 113.9.

Cuadro 113.9. Tratamiento con AZT (zidovudine) para reducir el riesgo de TPN.

Estadio	Tratamiento
Embarazo	Comenzar la semana 14. Dosis: 500 mg/oral/24h
Parto	+AZT: 2 mg/kg/ primera hora i.v. seguido de 1 mg/kg/h hasta después del parto.
Recién nacido	Comenzar a las 8 a 12h de nacido. Dosis: 2 mg/kg cada 6h por 6 semanas

Se tomaron mujeres embarazadas con conteos de CD4+ mayores de 200/mm³ sin haber recibido tratamiento previo con drogas antivirales y se le administró un régimen de AZT anteparto, intraparto y 6 semanas al recién nacido. Con este régimen el riesgo de transmisión disminuye del 25,5 a 8,3.

El AZT intravenoso es compatible con:

- Cloruro de sodio al 0,9 %.
- Ringer´s lactato.
- Dextrosa al 5 % en Ringer´s lactato.

Los resultados de este ensayo son aplicables solamente a las mujeres que no han tenido tratamiento previo con AZT, que han sido identificadas antes de las 36 semanas de gestación y que presentan conteos de CD4+ de 200/mm³ o más y que no están lactando.

El protocolo 076 es muy complejo y caro y es muy difícil su aplicación en los países subdesarrollados.

En 1998, cursos cortos de AZT (25 días) durante el parto y el posparto realizados en Tailandia con la disminución de la transmisión en el 50 %.

Datos reportados de Uganda indican que una simple dosis oral (200 mg) de nevirapine administrado al inicio del parto y una simple dosis oral de la suspensión (2 mg/kg) al recién nacido dentro de la primeras 72h del nacimiento (promedio 24 a 30h) disminuye la transmisión en 50 % y ofrece una gran esperanza para los países subdesarrollados.

También se puede utilizar el AZT a razón de 600 mg por vía oral al inicio del parto, seguido de 300 mg cada 3h durante el parto, y al neonato AZT en forma de sirope a 4 mg/kg cada 12h por 7 días después de nacido, aunque con resultados inferiores.

El protocolo ideal es el 076 asociado con parto por cesárea lectivo con casi el 100 % de seguridad.

La infección por el VIH puede ser prevenida con la supresión de la lactancia materna en las madres VIHpositivas. Con el uso de la lactancia materna posnatal, la CDC reporta 300 000 casos al año (1 cada 7). Todo niño nacido de madre VIHpositiva no debe recibir lactancia materna (ver Alimentación). En los países subdesarrollados se está empleando la leche materna hervida con buenos resultados.

CAUSA

En los últimos años la epidemia producida por el VIH ha creado un gran reto para los investigadores que trabajan en el desarrollo de test serológicos y genéticos para diagnosticar la infección de agentes antivirales para su tratamiento y de vacunas para su prevención. Quizás el mayor reto sería conocer que el VIH no es un simple virus, sino un grupo de cepas de los virus relacionados. La marcada heterogeneidad genética del VIH hace que ciertas cepas del virus escapen a su identificación por el test actualmente usado para su diagnóstico, desarrollen resistencia a los medicamentos antivirales en semanas o meses y que escapen a la respuesta inmune generada por la infección natural.

Se conocen dos tipos de lentivirus que infectan a los seres humanos: el VIH-1 y el VIH-2. El VIH-1 es el más prevalente y además responsable de la pandemia global del SIDA. El VIH-2 es endémico del oeste de África y tiene limitada expansión en otras partes del

mundo; es menos patógeno y transmisible que el VIH-1 y muy raro en los niños.

El VIH-1 tiene tres grupos: el M con 10 subtipos, el O con 6 subtipos, y el N conocido como no M no O. El VIH-2 tiene 6 subtipos. Los 10 subtipos del grupo M se identifican por las letras de la A a la J. Esta heterogeneidad genética tiene un gran valor epidemiológico, el subtipo B predomina en América y Europa y los subtipos A, C y D predominan en África y Asia. En estos continentes también se identifican, aunque en menor cuantía los subtipos B y E. En menor grado se han identificado al nivel mundial, los subtipos F, C, y G. El grupo N ha sido aislado en Camerún y en el oeste de África ecuatorial.

La variación genética que distingue el VIH-1 del VIH-2 en crear subtipos, también se presenta dentro de los subgrupos y aún dentro del propio virus que infecta al paciente. Estas diferentes variantes genéticas presentes en un mismo paciente infectado por el VIH-1 es conocido como quasispecies.

Cuando un paciente VIH se infecta con otro subtipo del virus se le denomina superinfección.

Esta gran variación genética se explica por la marcada recombinación dentro y entre los distintos subgrupos y el alto grado de mutación del virus. Se estima que el grado de mutación es de aproximadamente de 3/10 sustituciones de nucleótidos por pares de bases, por ciclo de replicación. Estas mutaciones suelen ocurrir durante la transcripción-reversa del ARN viral al ADN viral y refleja la infidelidad de la enzima transcriptasa reversa.

En un paciente infectado por el VIH, la combinación de un alto grado de mutación y replicación viral puede generar un gran número de quasispecies vírales. Esto puede ser controlado por la respuesta inmune, el tropismo celular del virus y la composición genética del huésped.

La diversidad genética de las infecciones por el VIH se hace más compleja con la identificación reciente del grupo O del VIH con sus 6 subtipos. Estos subtipos se han reportado principalmente en África, aunque en menor grado en Europa y Estados Unidos.

Debido a que el grupo O es altamente divergente del grupo M, el diagnóstico de la infección por este grupo O usando el test serológico estándar es problemático. Esto crea preocupación en los bancos de sangre que someten a pruebas de screening a los donantes. Actual-

mente se ensayan y emplean test serológicos que permiten identificar este grupo.

Características de los retrovirus

El VIH es un miembro de la familia de los retrovirus (lentivirus) que tienen la propiedad única de convertir su propio ARN viral en ADN de doble cadena para su incorporación posterior al genoma de la célula infectada. Esta propiedad es catalizada por la enzima viral transcriptasa inversa. Estas infecciones se caracterizan por su curso crónico, un largo período de latencia, una replicación viral persistente y la toma del SNC.

Estos microorganismos se caracterizan por producir infecciones con períodos de incubación prolongados, tener mecanismos que le permiten evadir el sistema inmune y habitar en células diana específicas que le permitan su replicación, para causar una infección persistente y una enfermedad crónica.

Las partículas virales tienen un diámetro de 100 nm, con una forma esférica, una cápsida core proteica interna que rodea el ARN viral, las enzimas y el virus está rodeado por una membrana lipoproteica, cada partícula viral contiene 72 complejos de glicoproteínas (gp) que están integradas en su membrana lipídica y cada una está compuesta de una glicoproteína externa gp 120 y una transmembrana, la gp 41. La vinculación entre la gp 120 y la gp 41 es débil y por lo tanto la gp 120 puede ser liberada espontáneamente dentro del ambiente local. Durante la salida del virión, el virus puede incorporar varias proteínas de la membrana de las células del huésped que las incorpora a su membrana lipoprotéica, tales como las proteínas HLA clase I y II y las proteínas de adhesión tales como el ICAM I que puede facilitar la adhesión a otras células dianas (Figs. 113.19 A y B).

La partícula viral contiene todo el equipo enzimático necesario para la replicación: reverse transcriptasa (RT), integrasas p32 y proteasas p11.

Los retrovirus se dividen en dos subfamilias: los lentivirus y los oncornavirus. Los VIH pertenecen a la subfamilia de los lentivirus. A la familia de los oncornavirus pertenecen los otros dos retrovirus que causan enfermedades en los humanos, el VHTL tipo-1 y el tipo-2 (virus humano de la leucemia a células T). El VHTL tipo-1 está asociado también con la enfermedad no maligna conocida como paresia tropical espástica.

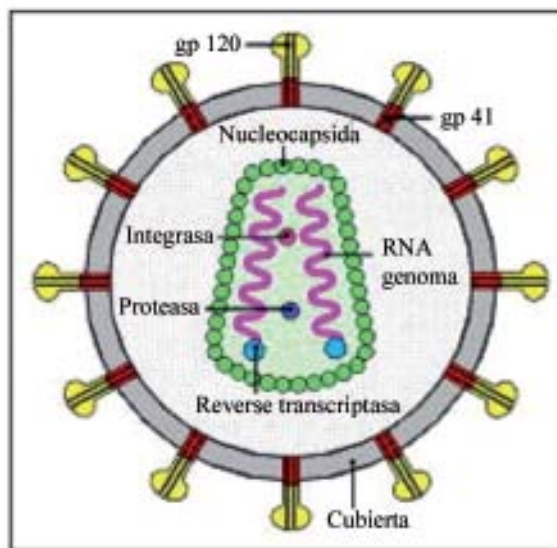
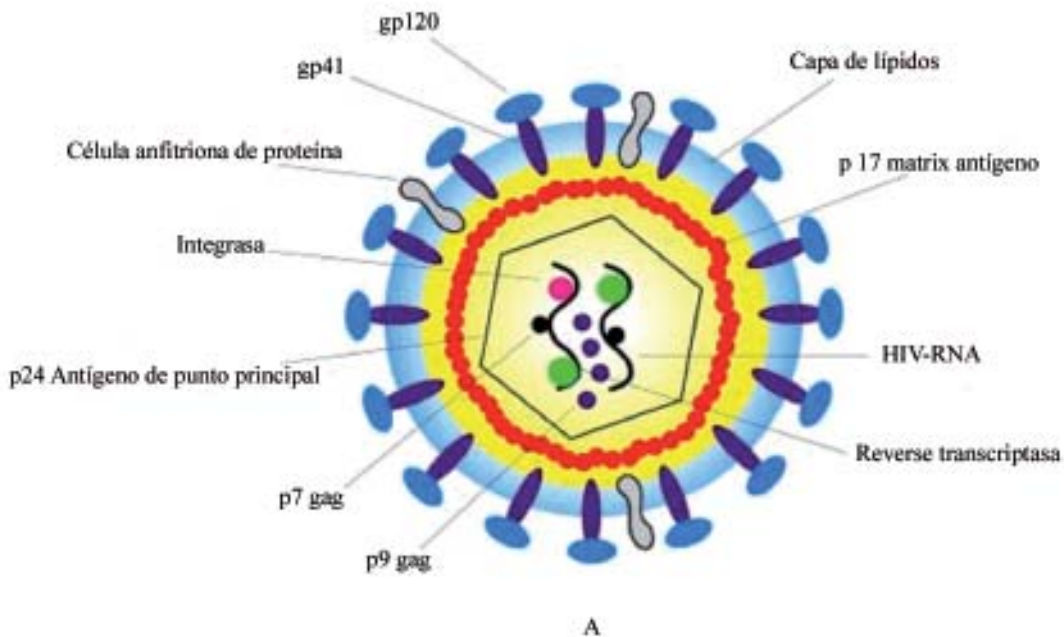


Fig. 113.19. A. Estructura del virus. B. Microscopía electrónica.

Genoma del virus

El genoma viral consiste en un ARN de cadena simple que codifica para los 9 genes conocidos del virus. Los extremos 3' y 5' del genoma contienen los LRT (largas repeticiones terminales) que encierran la expresión y la regulación del virus. El LRT del extremo 5' funciona como el sitio de acoplamiento de las moléculas de transcripción viral.

El resto del genoma incluye regiones mayores: gag, pol y env:

- La región gag significa "grupo antigénico" que codifica las proteínas del core viral, ejemplo: p-24.

- La región pol representa "polimerasa" que produce las enzimas virales, ejemplo: la transcriptasa reversa, p-66, la proteasa p-15 y la integrasa p-11.
- La región env significa "envoltura" que codifica las proteínas de la envoltura viral, ejemplo: gp-120.

Otras proteínas de regulación son codificadas, ejemplo: tat p-14, rev-27, nef-27 y vpu p-15 y que están relacionadas con la expresión o supresión de la replicación viral u otros estadios del ciclo de vida del virus (Fig. 113.20).

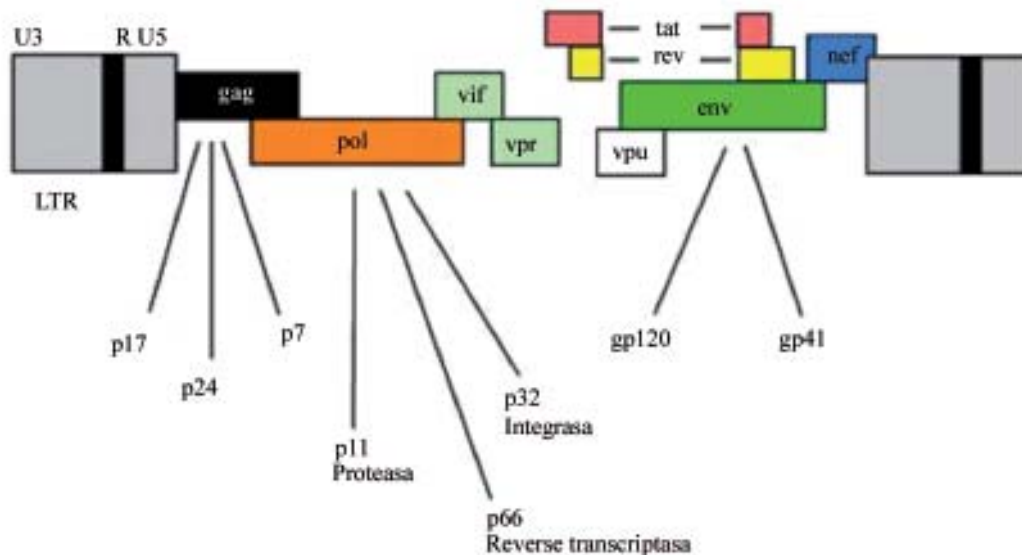


Fig. 113.20. Genoma del virus.

Anteriormente los genes nef, vif, vpr, vpu, fueron clasificados como genes accesorios, pues no eran requeridos para la replicación del virus.

Estos genes han sido estudiados con más detalles en los últimos años.

Los genes nef, tat, rev son producidos precozmente en el ciclo de la replicación viral. Los genes tat y rev son proteínas reguladoras que se unen en diferentes regiones del RNA viral. La proteína tat es un potente factor de transcripción, activador de la región promotora LTR y es esencial para la replicación viral. El gen rev es también un factor exportador nuclear que es importante para el cambio de una expresión precoz de las proteínas reguladoras a proteínas estructurales que son sintetizadas tardíamente.

El gen nef tiene múltiples funciones. Puede inducir la descendente regulación de la moléculas CD4+ y de el HLA-clase I en la superficie de las células infectadas por el VIH-1, que puede ser un mecanismo de escape importante del virus para evadir el ataque mediado por las células T citóxicas CD8+ y evitar el reconocimiento por las células T CD4+. Este gen también puede interferir con la activación de las células T por la unión con varias proteínas que están relacionadas con las vías de transducción intracelulares. Las deleciones del gen nef puede enlentecer la progresión del virus, no siempre previene el desarrollo del SIDA.

El gen vpr parece ser esencial en la replicación del virus en las células no divididas como los macrófagos. Puede estimular el LTR del VIH, además de una gran variedad de promotores celulares y virales. También es importante en el transporte del complejo viral de pre-

integración al núcleo y puede detener las células en la fase G2 del ciclo celular.

El vpu es importante para el proceso del brote del virus, pues sus mutaciones están asociadas con la persistencia de partículas virales en la superficie de la célula huésped. También está relacionado en la degradación del complejo CD4-gp-120 dentro del retículo endoplasmático y por tanto permite el reciclaje de la gp-160 para la formación de nuevos viriones.

Vif. Publicaciones recientes han identificado un nuevo papel de este gen en el soporte de la replicación viral. Los virus del VIH aislados que tienen deficiente el gen no replican el virus en la células T CD4+, algunas líneas de la células T ("células T no permisivas") y en los macrófagos. Los virus con deficiencia de vif son capaces de penetrar en la célula diana e iniciar la transcripción reversa, pero la síntesis del DNA proviral permanece incompleto. Los estudios de fusión de las células "permisibles" con las "no permisibles" conducen a un fenotipo "no permisible" señalando que la replicación del virus depende de la presencia o ausencia de un inhibidor celular. Este factor inhibitorio endógeno fue identificado como "APOBEC3G" que pertenece a una familia de enzimas intracelulares que específicamente desamina la citosina en uracilo en el RNAm o en el DNA que trae como resultado la acumulación de la mutación de G por A con degradación del DNA. Cuando forma un complejo con APOBEC3G, el gen vif bloquea la actividad inhibitoria del APOBEC3G (Fig. 113.21). Este bloqueo por el vif es específico del VIH. En ausencia de vif, el APOBEC3G es incorporado a las nuevas partículas virales formadas y subsecuentemente a las nuevas células diana infectadas

bloqueándose la síntesis del DNA proviral bloqueando la infección (Fig. 113.22). En presencia de vif el APOBEC3G es degradado y no se incorpora a los nuevos viriones formados. El APOBEC3G se expresa en los linfocitos y en los macrófagos que son las primeras células diana de la infección.

En resumen, estos datos explican no solo que es esencial para la replicación del virus, sino que también da una explicación del por qué la replicación del VIH es especie/específica.

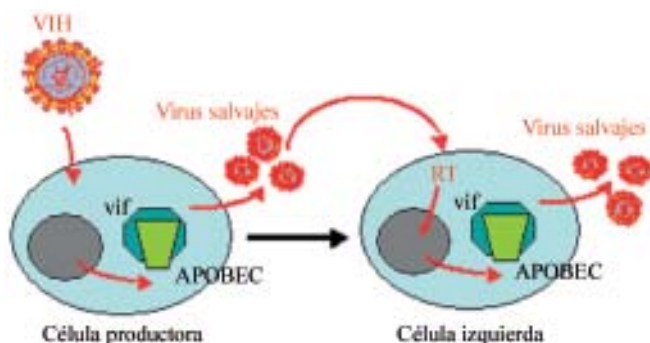


Fig. 113.21. Infección por VIH: El gen vif interactúa con el APOBEC3G, se une al APOBEC3G y previene su incorporación en los nuevos virus formados.

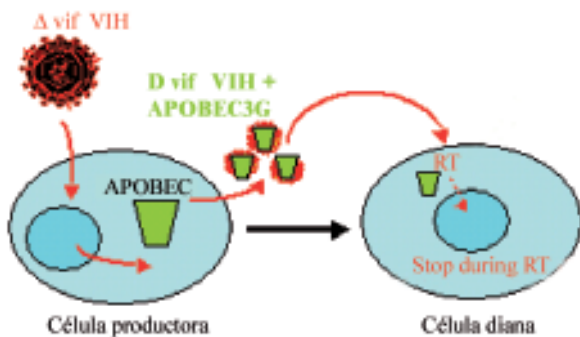


Fig. 113.22. El VIH con delección del gen vif falla en inhibir el APOBEC3G intracelular, que es entonces incorporado a los nuevos virus interfiriendo con la transcripción inversa en las células dianas. En ausencia del gen vif se bloquea la infección.

PATOGENIA

La vía de transmisión de la infección por el VIH varía con la edad. En los lactantes se realiza por medio de la TPR y en el adolescente por vía sexual. Estudios recientes han demostrado que la infección por el VIH puede ser transmitida a través de la mucosa oral por medio del sexo oral-genital. Las amígdalas nasofaríngeas y el tejido adenoideo son ricos en células dendríticas que son las células diana inicial de la infección. Estas células al igual que muchas otras (macrófagos, monocitos)

tienen en su superficie receptores transmembrana conocidos como receptores like TOLL (RLTs) que inician las señales del reconocimiento de una variedad de componentes de las membranas de los microorganismos sirviendo de unión a la respuesta de la inmunidad innata y la adaptativa.

El receptor CD4 es una glicoproteína monomérica de 58kDa que puede ser detectada en la superficie celular de cerca del 60 % de los linfocitos T, en las células T precursoras dentro de la médula ósea y el timo, en los monocitos, macrófagos, eosinófilos, células dendríticas y las microglías del SNC.

Dentro de la porción extracelular del receptor CD4 se han caracterizado cuatro regiones D1-D4 que representan dominios like-inmunoglobulinas. Residuos dentro de la región V2 del CD4 son importantes para la unión de la gp-120 con el receptor CD4 y esta región se sobrepone a la parte del CD4 donde las moléculas HLA-II se unen.

La identificación del sitio de unión de la gp-120 con el receptor de las células CD4 estimuladas, procura el uso de los CD4s (solubles) para neutralizar el virus circulante.

El CD4 se liga al complejo receptor de las células T (RCT) y se une a la molécula del HLA clase-II en las células presentadoras de antígenos.

La unión de la gp-120 al CD4 es un paso crucial para la entrada del virus y además interfiere con la señal intracelular de la vía de traducción y promueve la apoptosis de las células CD4.

El receptor CD4 es fundamental para los virus VIH-1, VIH-2, pero no es suficiente para permitir la entrada del virus. Para esto se necesitan además los correceptores.

De esta forma el proceso de entrada necesita de:

- Unión del receptor CD4 con la gp-120.
- La interacción de la gp con el correceptor.
- Fusión de la membrana viral con la celular.

Se han identificado de acuerdo con su tropismo celular 3 tipos de virus: macrófagos-tróficos, linfocitos tróficos y mixtos según su acoplamiento

Estos virus también son llamados virus R5 a los macrófagos tróficos, pues expresan el correceptor CCR5, que a su vez tienen como inhibidor el MIP α y β y el RANTES (chemoquinas) y el virus X4 a los linfocitos-tróficos que expresan su correceptor CXCR4 y como inhibidor el SDF-1 (chemoquinas) y los mixtos R5/X4.

Para que se produzca el acoplamiento del virus a la célula, se necesitan por lo menos un receptor y un correceptor. En el caso de los macrófagos el receptor sería el CD4+ y el correceptor el CCR5 y para los linfocitos, el receptor sería el CD4+ y el correceptor el CXCR4.

Los correceptores CCR5 son más efectivos en establecer la infección en sus inicios, están presentes sobretodo en las células dendríticas, en los macrófagos y en las células T, e intervienen marcadamente en la transmisión sexual, pues están presentes en número importante en las células de la mucosa genital.

Los correceptores CXCR4 intervienen principalmente en los estadios tardíos de la infección y se asocian a una disminución de las células T CD4+ y la progresión hacia el SIDA (Fig. 113.23).

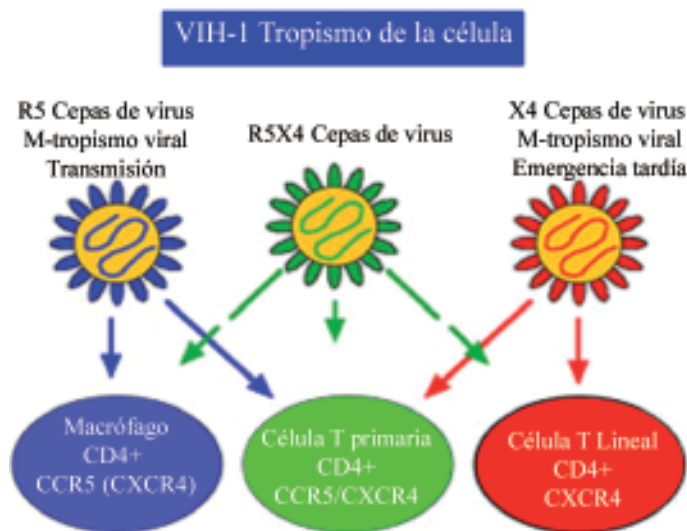


Fig. 113.23. Diferentes tipos de VIH según su tropismo.

Las células dendríticas (CD) son las células dianas iniciales del virus en la mayoría de los pacientes. El VIH no infecta las CD sino que se une a su molécula proteica de superficie CD-SIGN, los receptores CD4 y los correceptores CCR5 que le permiten al virus sobrevivir hasta llegar al tejido linfático para producir una respuesta inmune. Cuando el virus llega al tejido linfóide del aparato intestinal, activa las células T CD4+ que adquieren un fenotipo con memoria. Estas células CD4+ con memoria de la mucosa gastrointestinal son las primeras en disminuir mucho antes que los CD4+ circulantes. Estas células T activadas expresan mayores niveles de CCR5 que CXCR4 y son las mayores productoras de virus in

vivo. Otras células que tienen este receptor son: las microglías, los astrositos, la oligodendroglia y las células vellosas Hofbauer de la placenta. En el ganglio, la CD4 responde al antígeno viral, migra hacia el nódulo linfático donde se activa y prolifera haciéndose altamente susceptible a la infección por el VIH, sobretodo las CD4 específicas con memoria que pierden el control de la replicación viral.

El proceso de fusión normal producido por la unión de la glicoproteína gp120 del virus con el receptor CD induce cambios en la conformación de la gp120 que le permita interactuar con los receptores de las quemoquinas del huésped. Esta unión de la gp120 con los correceptores, causa cambios en la conformación de la glicoproteína transmembrana gp41, exponiendo el péptido fusión de la gp41 a la membrana celular insertándose de esta forma dentro de la membrana. Una región helicoidal de la gp41 llamada HR-1, interactúa con una región similar HR-2 de la gp41 y por un proceso mediante el cual la HR-2 se dobla hacia atrás sobre sí misma lo que trae como resultado la formación de una cremallera que media la fusión de las membranas viral y celular y el paso del virus al interior de la célula. Una nueva droga enfurvitide (T-20) que es una imitación molecular del HR-2 puede bloquear la unión con la HR-1 y prevenir la infección.

El reconocimiento de los X4 en los comienzos de la infección es muy rara, sin embargo, la progresión del virus de la forma asintomática al SIDA está asociada en la mitad de los pacientes al cambio del R5 al X4. Esta patogenicidad del X4 puede ser explicada por su habilidad de infectar los timocitos, pues se expresa en todos los inmaduros, mientras que el R5 se expresa en menor cuantía.

El virus R5 puede llegar al timo por medio de las CD infectadas y/o por las células T CD4 maduras sin afectar la timopoyesis, sin embargo el X4 puede infectar los timocitos inmaduros llevando a una depresión rápida. Esto explica la rápida caída de las células T CD4 y su progresión hacia el SIDA en los pacientes con la variante X4.

El uso de la terapia TARSA ha modificado dramáticamente el curso de la infección, pero existe preocupación de la influencia potencial de este tratamiento en la emergencia de la variante X4 del virus.

La mayoría de los pacientes con un defecto genético se localiza en el correceptor CCR5.

Los pacientes que presentan una delección en la bp-32 del correceptor CCR5 (CCR5-32) en forma

homocigótica son relativamente resistentes a la infección con las cepas del virus R5 (que son las más frecuentes al inicio) y sí con las cepas del virus X4 mucho más raras al inicio. Pacientes infectados con VIH que son heterocigóticos para la delección bp-32 de las CCR5, tienen una lenta evolución hacia el SIDA, una mejor respuesta al tratamiento con TARSA y una disminución en la incidencia de linfomas. Otras variantes: CCR5-59029 A/A tiene un progresión rápida con una prevalencia del 23 % y la SDF1-3-A/A que es la de progresión mas rápida, pero en los estudios de población solo está presente en menos del 2 %. Otros defectos genéticos reportados han sido la presencia de polimorfismos con relación a los receptores de las chemoquinas (CCR2). De esta forma elementos genéticos del huésped afectan significativamente el desarrollo de los síntomas en los pacientes infectados por el VIH.

Toda una serie de cambios ocurren después que la membrana del virus se fusiona con las membranas de las células que infecta.

Cambios posfusión:

- Pérdida de la cubierta del virus en el citoplasma de la célula diana.
- Transformación del RNA en DNA, mezcla del material genético del virus con el genoma de la célula diana.
- Muerte de la célula diana.
- Viremia.
- Fusión con otras células.

Después de su fusión con la membrana celular, el virus pierde su cubierta en el citoplasma y comienza el próximo paso en su ciclo de vida, la conversión del RNA viral de cadena simple en un DNA viral de doble cadena para su ulterior incorporación en el genoma de la célula huésped. Esto se realiza por medio de un grupo de enzimas virales codificadas por el gen pol. Estas enzimas son: la reversa transcriptasa, la ribonucleasa y finalmente la viral integrasa.

Una vez que el DNA ha sido incorporado al genoma de las células del hospedero, la célula está permanentemente infectada por el virus. La infección parece estar en período latente que se manifiesta como un estadio quiescente de la infección en cuanto a las manifestaciones clínicas.

Debe ser destacado que este período latente de la infección ha sido rechazado después de los trabajos de Pantaleo G. que demuestran que la infección por el

VIH es claramente progresiva durante el período llamado latente.

Después de este período latente, aparece la replicación viral que ha sido intensamente estudiada. Esta replicación productiva del virus lleva a la muerte celular (efecto citopático) y eventualmente a la destrucción de gran número de células CD4+. Aunque la replicación viral tiene lugar en una variedad de células, la muerte celular ocurre en células con altas concentraciones del receptor CD4+ en su superficie.

Posterior a la infección por el VIH, se produce un aumento rápido del virus en el plasma (viremia), aquí comienza la fase aguda de la infección con amplia diseminación y siembra del virus en los órganos linfoides y su atrapamiento por las células dendríticas foliculares.

Este estadio caracterizado por altos niveles de replicación, tiene importantes implicaciones pronósticas y diagnósticas, pues los test de rutina para el diagnóstico fallan en detectar la infección. Después de este aumento inicial de la viremia en los lactantes, esta carga viral permanece elevada durante los dos primeros años de vida en un nivel estable de gran valor pronóstico y los niveles del virus (ARN-VIH-1) no disminuyen a valores menores de 10/5 copias/mL durante el tercer año de vida. Una disminución continuada del ARN-VIH-1 se presenta en los niños infectados verticalmente a través del 5to. al 6to. año de vida.

Múltiples factores pueden contribuir a la prolongada carga de ARN-VIH-1 en los estadios iniciales de la infección vertical. Se incluyen la cinética de la replicación viral, el tamaño del pool de células del hospedero que permiten la replicación viral y la respuesta inmune virus-específica deficiente.

Existe una relación temporal entre la aparición de los linfocitos T citotóxicos específicos y la declinación de la carga viral. Durante la infección aguda 1 de cada 17 linfocitos CD8+ en sangre periférica son linfocitos T citotóxicos específicos contra el virus. Esto indica que estas células representan una reacción vigorosa de la inmunidad celular con el objetivo de frenar la replicación viral masiva. Además, factores solubles (citoquinas producidas por los CD8+) inhiben la replicación del virus en los estadios iniciales de la infección aguda. Los anticuerpos neutralizantes aparecen semanas o meses después de la infección, cuando el virus ha disminuido su replicación.

Muchos de los síntomas de la infección aguda pueden reflejar la respuesta inmune al virus y desaparecen cuando la carga viral disminuye.

Durante esta fase aguda de la infección, que se caracteriza por una rápida viremia más prolongada en los niños que en los adultos, se produce una caída de la carga viral hasta llegar a un nivel estable que se conoce como set-point. Este set-point es un indicador pronóstico de la velocidad de la progresión de la infección hacia el SIDA. Una respuesta importante de las células T CD8+ en los inicios de la infección está asociada con una carga viral posterior baja y una lenta progresión de la enfermedad. Esto sugiere que el control de la carga viral en los estadios iniciales puede ser de beneficio clínico y es la base del tratamiento masivo inicial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos relacionados con la infección por el VIH raramente están presentes al nacer y se manifiestan en los primeros meses o años.

Cerca de la cuarta parte de los niños infectados progresan rápidamente hacia el SIDA o mueren durante el primer año de vida.

Las tres cuartas partes restantes tienen una progresión más lenta, con alguna esperanza de sobrevivir la niñez.

Los niños tienen una progresión más rápida que los adultos, lo que se explica por el estado de maduración del sistema inmunitario al momento de adquirir la infección, la carga viral y la vía o ruta de infección.

La capacidad disminuida de las células T neonatales en producir citoquinas tales como el interferon γ y el interleukin 3 y 4 y el factor de necrosis tumoral (TNF) pueden limitar el desarrollo de respuestas apropiadas de la inmunidad humoral y celular.

Los lactantes VIH positivos están expuestos a infecciones primarias por gérmenes oportunistas contrario a lo que sucede en los adultos VIH positivos que se infectan con gérmenes de reactivación.

La infección por el VIH es una enfermedad del niño pequeño, pues la mayoría se infectan por medio de la infección vertical. El 80 % de los casos se diagnostican en los primeros 3 años de la vida.

Antes del empleo del tratamiento intensivo (TARSA) se consideraban 3 patrones de la enfermedad:

- Se presenta entre el 15 y el 25 % de los recién nacidos infectados presentando un rápido progreso en la aparición de las manifestaciones clínicas en los primeros meses de vida, que si no son tratados tienen una supervivencia de 6 a 9 meses (SIDA)

Las manifestaciones clínicas incluyen:

- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*/PCP.
- Síndrome marasmático.
- Encefalopatía progresiva.

Algunos presentan manifestaciones clínicas de infección congénita:

- Pequeños para su edad gestacional.
- Adenopatías.
- Hepatoesplenomegalia.
- Íctero.
- Trombocitopenia y anemia.

La infección se establece antes del desarrollo normal ontogénico del sistema inmune. Muchos de estos niños tienen un cultivo positivo y/o virus detectables por medio del PCR al nacer, lo que indica que estos recién nacidos fueron infectados intraútero. La carga viral rápidamente aumenta a valores de 50 000 copias y subsecuentemente declina lentamente.

- Se presenta en el 60 al 80 % de los recién nacidos y tienen un patrón de progresión mucho más lento con una supervivencia de 6 años. Muchos tienen cultivos negativos o PCR negativos durante la 1ra. semana de vida, por lo que se consideran infectados intraparto. En un caso típico, la carga viral rápidamente aumenta notablemente en el 2 ó 3 mes (promedio 100 000 copias) y lentamente declina en un período de 2 años o más. Tiene un comienzo insidioso indolente con manifestaciones propias de un proceso linfoproliferativo. En este patrón es más frecuente la presencia de neumonitis intersticial linfocítica.
- Se presenta entre el 3 y el 5 % de los recién nacidos (supervivientes de larga duración). Se infectan perinatalmente y tienen una progresión mínima o nula con un conteo de CD4 prácticamente normal y muy baja carga viral por más de 8 años. Clínicamente la infección por el VIH en el niño se diferencia de la infección por el VIH en el adulto por:
 - Período de incubación más corto.
 - Las infecciones bacterianas y las producidas por el CMV son más severas
 - Desarrollan el complejo hiperplasia linfocítica/neumonía intersticial linfocítica, entidad muy rara en el adulto.
 - Raramente presentan sarcoma de Kaposi.

Las infecciones oportunistas con ciertos gérmenes patógenos: toxoplasmosis, tuberculosis, cryptococosis e histoplasmosis son menos frecuentes, posiblemente debido a que los niños no están infectados previamente por

estos gérmenes y no tienen infecciones latentes que puedan reactivarse.

Sistema de clasificación

En 1994 el Centro de Control y prevención de enfermedades (Atlanta. EE.UU) (CDC) publicó un sistema de clasificación revisada en los niños infectados por el VIH menores de 13 años sobre la base de tres parámetros:

- Estado de la infección.
- Estado clínico.
- Estado inmunológico

Una vez clasificado, no puede ser reclasificado en una categoría menos severa aún si el estadio clínico mejora (Cuadro 113.10).

Cuadro 113.10. Sistema de clasificación pediátrica. 1994.

Categorías inmunes	Categorías clínicas			
	N: no signos ni síntomas	A. ligeros sint.-sig.	B. mod. sint.-sig.	C. severos sint.-sig.
1. No supresión	N1	A1	B1	C1
2. Supresión moderada	N2	A2	B2	C2
3. Supresión severa	N3	A3	B3	C3

Niños cuyo estado de la infección no es confirmado son clasificados usando el cuadro anterior con la letra E (por exposición perinatal) puesta antes del código adecuado (ejemplo: EN1). Una vez que el estado del niño es conocido se retira la letra E y el niño se clasifica por el cuadro superior.

La categoría C y la neumonía intersticial linfocítica de la categoría B son reportadas enfermedades definitorias de SIDA.

Categorías clínicas. Los niños infectados por el VIH o expuestos perinatalmente al virus pueden ser clasificados en 4 categorías clínicas sobre la base de los síntomas y signos:

Categorías clínicas	Diagnósticos
• N	Asintomático Son niños que no presentan síntomas ni signos de infección por el VIH, o solo uno de la categoría A.
• A. ligera	Niños con 2 o más de las condiciones enumeradas, pero ninguna de las enumeradas en las categorías B y C. <ol style="list-style-type: none"> 1. Adenopatías >0,5 cm en 2 o más zonas, bilateral en una zona. 2. Hepatomegalia. 3. Esplenomegalia. 4. Dermatitis. 5. Infecciones respiratorias altas recurrentes o persistentes. Sinusitis y otitis media.
• B moderada	Niños con condiciones sintomáticas otras a las enumeradas en las categorías A y C. <ol style="list-style-type: none"> 1. Anemia (hemoglobina <8 g/dL, neutropenia (glóbulos blancos <1 000/uL y/o trombocitopenia (conteo de plaquetas, < 100/10³/uL. 2. Presentar un simple episodio de: meningitis bacteriana, neumonía o sepsis. 3. Candidiasis en la orofaringe persistiendo por más de 2 meses en niños mayores de 6 meses. 4. Cardiomiopatía. 5. Infección por VCM con inicio antes del primer mes de vida. 6. Diarrea recurrente o crónica

Categorías	Categorías inmunológicas					
	-12 meses		Edad del niño 1 a 6 años		de 6 a 12 años	
	Cel/mm ³	%	Cel/mm ³	%	Cel/mm ³	%
1-no supresión.	=/+1,500	=/+25%	=/+1,000	=/+25%	=/+500	=/+25%
2-moderada	750-1499	15-24%	500-990	15-24%	200-499	15-24%
3-severa.	-750	-15%	-500	-15%	-200	-15%

7. Hepatitis.
 8. Infección por el VHS (estomatitis recurrente >2 episodios en un año).
 9. Bronquitis, neumonitis o esofagitis con comienzo antes del primer mes de vida.
 10. Herpes zoster, dos episodios por lo menos o toma de más de un dermatomo.
 11. Leiomyosarcoma.
 12. Neumonía intersticial linfocítica o el complejo hiperplasia linfoide.
 13. Nefropatía.
 14. Nocardiosis.
 15. Fiebre persistente por más de un mes.
 16. Toxoplasmosis, que se inicia antes del primer mes de edad.
 17. Varicela complicada (diseminada).
- C. Infecciones bacterianas severas, Severamente sintomático.
 1. Múltiples y recurrentes.
 2. Candidiasis pulmonar o esofágica.
 3. Coccidioidomycosis diseminada.
 4. Cryptococcosis extrapulmonar.
 5. Cryptosporidiosis o isosporiasis con diarrea persistente por más de un mes.
 6. Infección por CMV durante más de un mes, en sitios que no sean; hígado, bazo, o adenopatías.
 7. Encefalopatía. Presencia de uno de los siguientes hallazgos progresivos:
 - Retardo del desarrollo psicomotor o pérdida de su habilidad intelectual.
 - Retardo en el crecimiento del cerebro o microcefalia adquirida.
 - Deficiencia motora simétrica adquirida, manifestado por la presencia de 2 o más de las siguientes manifestaciones: parestia, reflejos patológicos, ataxia o alteraciones en la marcha.
 8. Infección por el HVS causando úlceras mucocutáneas que persisten más de un mes o bronquitis, neumonitis o esofagitis en niños > de un mes.
 9. Histoplasmosis diseminada.
 10. Sarcoma de Kaposi.
 11. Linfoma primario del cerebro.
 12. Linfoma de Burkitt o linfomas de células B.
 13. Tuberculosis diseminada o extrapulmonar.
 14. Mycobacterias atípicas diseminadas.
 15. Neumonía por *Pneumocystis carinii*.
 16. Leucoencefalopatía progresiva multifocal.

17. Salmonella diseminada no tífosa.
18. Toxoplasmosis cerebral en > de un mes.
19. Síndrome de deterioro progresivo, pérdida del 10 % de su peso sin otra causa que lo explique.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA CATEGORÍA A

Hepatomegalia. Es una manifestación común de la infección por el VIH en pediatría y es causada por la replicación del virus dentro del sistema reticuloendotelial. El inicio precoz de las adenopatías y la hepatomegalia en los primeros 3 meses está asociado con una progresión rápida de la infección.

El cuadro histopatológico es variado y relacionado con la severidad de la infección y la presencia de otras infecciones virales o oportunistas. *Duffy et al.* describe una forma de hepatitis crónica activa caracterizada por una infiltración de linfocitos de los espacios porta y lóbulos atribuidos al VIH. *Jonas et al.* describe un amplio rango de anomalías variando de infiltración grasa de los hepatocitos, inflamación portal, cuerpos de inclusión por VCM y transformación de células gigantes.

El uso de medicamentos, las infecciones asociadas y la presencia de malnutrición complica el cuadro histopatológico

Linfoadenopatías. Es un hallazgo común entre niños con infección adquirida por vía vertical. Este hallazgo clínico no es sorprendente, pues se ha demostrado que el tejido linfoide es sitio de alta carga viral que sigue a la infección primaria, pues la replicación viral en el tejido linfoide es también activa en los niños.

La presencia de adenopatías generalizadas puede ser atribuida a la infección por el VIH, pero debe realizarse siempre el diagnóstico diferencial con otras infecciones (ejemplo: VEB, VCM), infecciones oportunistas e infecciones por mycobacterias y enfermedades malignas (ejemplo: linfomas o leiomiosarcoma) en los niños que presenten adenopatías sobretodo si se presenta crecimiento rápido.

Parotiditis o aumento de volumen de la parótida. Es el evento de la categoría A menos reportado, es difícil de tratar y puede asociarse con enfermedad severa.

Su patrón histopatológico se caracteriza por un infiltrado de linfocitos CD8+, con lesiones que varían de lesiones linfoepiteliales benignas con o sin degeneración quística a linfomas asociados al tejido linfoide de la mucosa.

La infección directa de la parótida ha sido confirmada por la detección del ARN-VIH por el PCR. La parotiditis bacteriana supurativa se ha reportado, pero es rara en los niños con infección por el VIH. Malignidad, especialmente los linfomas, deben ser considerados en el diagnóstico diferencial de una parótida con rápido y progresivo crecimiento.

Manifestaciones cutáneas. Se consideran las manifestaciones más prominentes, la candidiasis

mucocutánea y la dermatitis atópica. Las infecciones virales, micóticas y bacterianas de la piel son reportadas frecuentemente y su presentación clínica debe ser más severa y más resistente a la terapia convencional.

Las manifestaciones no-infecciosas incluyen: dermatitis seborreica, dermatitis atópica, eczema, psoriasis, erupciones por drogas y lesiones de la piel asociadas a la malnutrición.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA CATEGORÍA B

Las manifestaciones hematológicas son comunes e incluyen: anemia, neutropenia, linfopenia absoluta o relativa, trombocitopenia y eosinofilia. La trombocitopenia y la anemia se correlacionan con el avance de la infección y son de pobre pronóstico. Estas anomalías ocurren por varias razones:

- Destrucción periférica. Los mecanismos inmunes se cree que son los más comunes de la trombocitopenia asociada. Los anticuerpos antiplaquetarios son frecuentemente identificados en los pacientes con VIH y trombocitopenia, y típicamente responden al empleo de inmunoglobulinas intravenosas, esteroides o esplenectomía. Los mecanismos inmunes pueden estar asociados también con la neutropenia. La anemia hemolítica autoinmune ha sido reportada en niños VIH positivos.
- Efectos adversos de los medicamentos. Muchos de los medicamentos empleados en disminuir la replicación viral están asociados con supresión de la médula ósea (ejemplo: anemia macrocítica reversible por el AZT).
- Replicación viral. La replicación viral y apoptosis de los linfocitos CD4⁺ causan una linfocitopenia. También la alteración en la producción de las citoquinas ha sido asociada con alteración en el microambiente de la médula ósea.
- Estado nutricional. Los pacientes VIH positivos crónicos asociados con infecciones oportunistas presentan un empeoramiento del estado nutricional y anomalías hematológicas tales como deficiencia de ácido fólico o vitamina B₁₂.
- Cambios en la médula ósea consistentes con la infección crónica. Son comunes y la anemia de la enfermedad crónica sin impacto por los factores anteriores ha sido reportada. El estudio de la médula ósea muestra cambios no específicos.
- La coinfección con virus como el de la infección por el parvovirus B₁₉.

La eosinofilia es reportada en los pacientes VIH positivos mucho más frecuente que en los niños normales, independiente de la presencia de parasitismo que siempre debe ser considerado. El cambio de la respuesta inmune de Th-1 a Th-2 con su perfil de citoquinas

en los pacientes VIH positivos ha sido responsable de la eosinofilia en algunos casos.

INFECCIONES

La prevención, diagnóstico y tratamiento de las infecciones oportunistas o no, permanece como un gran reto diario para los pediatras que cuidan la salud de los niños VIH positivos.

A pesar de los recientes avances en el diagnóstico precoz de la infección, de la aparición de nuevas terapias antirretrovirus, y el mejor conocimiento de la inmunidad en los niños, las infecciones siguen siendo una causa muy importante de mortalidad en estos niños.

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) continúa siendo la infección oportunista (IO) más frecuente reportada, ya que ocurre en el 37 % de los pacientes. Otras infecciones comunes son las bacterianas recurrentes (20 %), candidiasis esofágica y pulmonar (19 %), enfermedad VCM (10 %) y el complejo *Mycobacterium avium* intracelular CMA en 5 %.

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PPJ)

Su mayor incidencia ocurre entre los 3 y 6 meses de vida; es la primera manifestación de la infección entre el 8 y el 12 % de los niños infectados. Aproximadamente el 8 % de los niños desarrollan la infección el primer año de vida. La supervivencia es de pocos meses con muy alta mortalidad. El 90 % de los lactantes menores de un año con PPJ tienen conteos de CD4⁺ menores de 1 500 células/mm³.

Las manifestaciones clínicas clásicas incluyen: un inicio agudo de fiebre, taquipnea, disnea, y marcada hipoxemia, sin embargo, en algunos niños, la presentación es menos aguda al adoptar una forma indolente de hipoxemia que precede las manifestaciones clínicas y radiológicas.

Los hallazgos radiológicos incluyen: infiltrados intersticiales, enfermedad alveolar difusa, lesiones nodulares, infiltrados lobares o derrames, inclusive en exámenes normales.

El diagnóstico se realiza por medio de la demostración del *Pneumocystis jirovecii* en el líquido del lavado bronquial, más raramente en biopsia a cielo abierto.

También puede usarse la broncoscopia con lavado bronquial; cuando no se disponga de broncoscopia puede utilizarse la aspiración traqueal, y en los niños mayores, la inducción del esputo, ambas con menos posibilidades.

La presencia de adenopatías intratorácicas hace pensar en algo sobreañadido.

Profilaxis. Debido a que el 50 % de los casos de PPJ en los niños con TPN por el VIH, ocurren en lactantes a los 3 ó 6 meses, es fundamental la identificación lo más precozmente posible de estos niños con

vistas a tomar acciones efectivas. El método más efectivo es la identificación de la madre VIHpositiva antes o durante el embarazo.

La profilaxis se indicará en todo niño nacido de madre VIHpositiva comenzando a las 4 a 6 semanas de nacido. Esta profilaxis debe ser suspendida si se demuestra que el niño no está infectado. Aquellos niños cuya infección es indeterminada deben continuar la profilaxis durante todo el primer año de vida (Cuadro 113.11).

Cuadro 113.11. Recomendaciones para indicar la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en los niños expuestos a la infección por el VIH.

Edad y estado de la infección	Profilaxis de PPC
4 a 6 semanas de vida Expuesto al VIH	No profilaxis
De 4 a 6 semanas a 4 meses Expuesto al VIH	Profilaxis
De 4 a 12 meses. VIH+ o indeterminado	Profilaxis
VIH razonablemente excluido	No prof.
De 1 a 5 años, VIH+	Profilaxis si: CD4+ es menor de 500 c/uL o % menor de 15
Mayor de 5 años, VIH+	Profilaxis si: CD4+ es menor de 200 c/ul o % menor de 15

Todo niño infectado por el PPC debe recibir profilaxis de por vida.

Régimen de profilaxis en niños de 4 semanas de edad y mayores

Profilaxis recomendada:

- Trimetoprin-sulfametoxazole, 150 mg/m²/día de trimetoprim con 750 mg/m²/día de sulfametoxazole por vía oral dividida en dos dosis, 3 veces por semana en días consecutivos (lunes, martes, miércoles).

En caso de intolerancia:

- Dapsone (niños > de un mes), 2 mg/kg (máximo 100 mg) por vía oral una vez al día o 4 mg/kg (máximo 200 mg) oral cada semana.
- Aerosol de pentamidine (niños > de 5 años), 300 mg por aerosol mensualmente.
- Atovaquone (niños 1-3 meses y > 24 meses), 30 mg/kg oral una vez al día.
Niños de 4 a 24 meses, 45 mg/kg oral una sola vez al día.

Tratamiento. La droga recomendada es el trimetoprim-sulfametoxazole (15 a 20 mg/kg/día de trimetoprim;

75 a 100 mg/kg/día de sulfametoxazole en dosis dividida cada 6h) usualmente por vía intravenosa. La vía oral debe reservarse para pacientes con enfermedad moderada que no presentan malabsorción o diarreas.

Las reacciones adversas en los niños infectados por el VIH es del 15 %. Si la reacción adversa no es muy severa, se recomienda seguir el tratamiento, porque el 50 % de los pacientes con reacción adversa, subsecuentemente han sido tratados exitosamente con esta droga.

La administración parenteral de pentamidine (4 mg/mg/día, administrada una vez al día), es una alternativa para los pacientes que no toleran trimetoprim-sulfametoxazole o infecciones severas que no responden a la droga de elección.

Otras opciones serían clindamicina/primaquina o el atovaquone.

La infección por mycobacterias atípicas, particularmente el complejo de *Mycobacterium avium* intracelular (CAM) se presenta con creciente frecuencia en los niños con larga supervivencia. Su incidencia ha sido estimada en 24 % en los niños con conteos de CD4+ menores de 100 células/mm³.

Se caracteriza por fiebre, pérdida de peso, malestar general, sudores nocturnos, anemia, diarreas y granulocitopenia. El diagnóstico se realiza por el aislamiento del germen en sangre de médula ósea o tejidos utilizando medios de cultivos específicos.

Aparato respiratorio

Son comunes las infecciones del aparato respiratorio superior como otitis media y sinusitis. Aunque el agente causal es el mismo que en los niños normales, patógenos poco usuales como *P. aeruginosa* y otros gérmenes anaerobios pueden estar presentes en las infecciones crónicas, complicándose con mastoiditis.

Pneumonitis intersticial linfocítica. Constituye una de las características principales de la infección por el VIH; está presente en el 50 % de los casos. Una variante de forma más nodular ha sido llamada hiperplasia linfoide pulmonar y actualmente se reúnen bajo la denominación de complejo HPL/PIL. Se considera al HPL/PIL como una afección que define el SIDA, pero ha sido clasificada dentro de la categoría B por su mejor pronóstico comparado con otras enfermedades consideradas como definitorias de SIDA.

Es una respuesta linforreticular importante, con adenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia que aparece entre el 1er. y 2do. año de vida, en la forma de evolución con patrón 2 de la infección por el VIH. Esta respuesta linforreticular puede provocar alveolitis que es un signo clave de la PIL.

El comienzo es insidioso, la tos y la taquipnea pueden preceder los síntomas de disnea, desaturación de oxígeno y dedos en palillos de tambor. Se asocia en

ocasiones con enfermedad hepática crónica y aumento bilateral de la parótida.

El curso es usualmente benigno, aunque ha sido reportada su transformación maligna en linfoma no-Hodgkin's.

El diagnóstico es clínico con ayuda radiológica que muestran infiltrados reticulonodulares e intersticiales con o sin áreas de consolidación. Es necesario descartar otros agentes infecciosos, que pueden producir cuadros similares como las mycobacterias, hongos, bacterias y virus. Es importante su diferenciación de la PPC. Los pacientes con PIL presentan con mayor frecuencia adenopatías generalizadas, aumento de las parótidas y dedos hipocráticos. Presentan valores más elevados de las inmunoglobulinas y menores niveles séricos de la deshidrogenasa láctica. El pronóstico de la PIL es mejor (supervivencia de 91 meses como promedio), que el de la PPC (promedio de 14 meses).

Su causa se desconoce, aunque algunos la asocian con el VEB.

Las neumonías bacterianas son frecuentes en los niños VIHpositivos; el *S. pneumoniae* es el germen más frecuente, pero las bacterias gramnegativas suelen ser muy problemáticas. La *Seudomonas aeruginosa* se asocia frecuentemente con falla respiratoria y muerte.

Otros agentes oportunistas incluyen, VCM, arpergillus, cryptococcus e histoplasma. Las infecciones por virus comunes como: virus syncytial respiratorio, parainfluenza, influenza y adenovirus pueden presentarse con un curso anormal.

La tuberculosis pulmonar y la extrapulmonar se reportan con gran frecuencia, pero son más comunes en los adultos.

Diarrea y otras disfunciones gastrointestinales

Las enfermedades diarreicas agudas o crónicas son muy frecuentes en los niños VIHpositivos. Tres patrones de diarrea son reportados: aguda, recurrente y persistente.

La disfunción gastrointestinal es múltiple: infecciosa, proceso inflamatorio no específico y defecto anatómico que pueden estar asociadas con otras infecciones o no.

Las causas infecciosas incluyen rotavirus, shigella, campylobacter, y *E. coli*. También producen diarrea en los pacientes infectados por el VIH, infecciones que definen el diagnóstico de SIDA: cryptosporidiosis, isosporiasis, VCM, e infecciones por mycobacterias atípicas.

La enteropatía del SIDA es un síndrome de malabsorción con atrofia parcial de la mucosa intestinal, no asociada a ningún germen específico, ha sido reportada como posible acción directa del virus.

Los niños VIHpositivos pueden presentar otros síntomas como disfagia, salivación y babeo, que pueden

ser producidos por infecciones oportunistas como *Cándida* sp., CMV, o lesiones por el VHS.

Incoordinación en la deglución asociado con la encefalopatía progresiva por el VIH, defectos inflamatorios no infecciosos incluyendo deficiencias de proteínas y micronutrientes pueden llevar a un deterioro de la función gastrointestinal.

Afecciones renales

La infección por el VIH produce una afección renal conocida como nefropatía asociada al SIDA. Su prevalencia varía entre 2 y 10 %.

Sus manifestaciones clínicas varían de una forma de proteinuria asintomática a una acidosis tubular renal sintomática, hematuria, proteinuria, y falla renal aguda. La hipertensión no es común. Esta nefropatía en los niños está asociada con un alto grado de inmunosupresión y una mortalidad elevada.

La patogenia de la nefropatía se desconoce, se ha señalado un efecto directo del virus como posible causa. Otros sugieren autoinmunidad, inmunocomplejos, mecanismos mediados por los superantígenos o vasculitis.

Los cuadros histológicos también varían: esclerosis focal segmentaria e hiperplasia mesangial son las más frecuentes. Otras lesiones reportadas son la glomerulonefritis con cambios mínimos, la nefropatía IgM y la ectasia ductal.

El síndrome nefrótico es la forma clínica de presentación más frecuente, con edema, hipoalbuminemia, proteinuria y azotemia con presión arterial normal, algunos pacientes presentan poliuria, oliguria y hematuria.

La forma focal generalmente progresa hacia la insuficiencia renal en 6 a 12 meses.

Recientemente, con el empleo de múltiples drogas antivirales incluyendo los inhibidores de las proteasas en el tratamiento de la infección por el VIH, se han reportado casos en los cuales el síndrome nefrótico regresa.

Sistema nervioso central. Anormalidades por el VIH

Una de las manifestaciones más devastadoras de la infección por el VIH es la disfunción neurológica por medio de la encefalopatía por el VIH. Al inicio de la epidemia por el VIH se estimó que el 50 % de los niños y el 30 % de los adultos desarrollaban invasión neurológica. Estimados recientes consideran que la prevalencia de la toma del SNC es menor debido al diagnóstico y tratamiento precoz de la infección por el VIH-1. Si se toman cuenta los hallazgos anatomopatológicos, la cifra aumenta notablemente al 96 %.

El VIH por sí mismo es la causa de la encefalopatía en muchos pacientes, pero las infecciones oportunistas (CMV-toxoplasmosis), los tumores y las complicaciones cerebro vasculares, pueden desempeñar un papel importante.

La prevalencia de la encefalopatía en un niño infectado por el VIH tiene un rango del 20 al 60 %. Su presencia es un evento que identifica el SIDA.

Las tres cuartas partes de los pacientes con encefalopatía por el VIH son diagnosticados antes de los 3 años y un pequeño grupo (10 %) la desarrolla después de los 5 años.

Entrada y persistencia del VIH en el SNC. El VIH penetra la barrera cerebrovascular muy precoz en el curso de la infección y es fácilmente detectado en el LCR en niños sintomáticos VIH positivos.

El virus utiliza varios mecanismos para penetrar el SNC. El mecanismo más común es por medio de la vía del macrófago infectado por el VIH, el llamado efecto "caballo de Troya". La barrera cerebrovascular participa activamente en este proceso. Las células endoteliales de la barrera cerebrovascular se liga al monocito infectado por el VIH con mayor avidez que a los monocitos no infectados y de esta forma facilita la entrada del virus. Además, el macrófago infectado produce citoquinas que aumentan la regulación de la expresión de las moléculas de adhesión en las células endoteliales vasculares del cerebro, induciendo su propia migración.

Otros mecanismos de entrada a las células son: la infección directa por el retrovirus de las células endoteliales de la barrera cerebrovascular y del plexo coroides, dándole al virus un punto de apoyo inicial en el SNC. La infección de los astrocitos (bien directamente o después de replicación viral en los macrófagos infectados) establece la infección persistente.

Chemoquinas como la proteína inflamatoria del macrófago 1δ ó β (MIP- 1δ y MIP- 1β) y sus receptores juegan un papel importante en promover la invasión de la microglia por el VIH y la progresión de la neuropatología.

Las distintas cepas del VIH difieren en su habilidad para infectar las células cerebrales. Por ejemplo, el tropismo por las células endoteliales de los capilares es distinto del que le confiere tropismo para los macrófagos y/o microglias. Esta diferencia puede explicar por qué algunos niños infectados por el VIH no desarrollan deterioro del SNC.

El desarrollo de la encefalopatía por el VIH depende no solamente del tropismo de una cepa específica del VIH, sino también de los productos neurotóxicos y otras proteínas excretadas por las células infectadas: factor de necrosis tisular (TNF), óxido nítrico y factor activador de las plaquetas (PAF).

Patogenia. La encefalitis viral por el VIH, es la única entre las encefalitis por virus que produce los síntomas clínicos progresivos sin infectar directamente las neuronas en un grado significativo. El principal blanco del VIH son las células mononucleares fagocíticas como

la microglia o macrófagos y las células gigantes like-macrófagos.

En la infección del SNC por el VIH parece que se desarrollan por 2 estadios. En el primero, el VIH infecta el macrófago utilizando el receptor CD4 y el correceptor CCR5. Este correceptor está marcadamente aumentado en el cerebro de los niños con severa encefalopatía por el VIH.

El segundo estadio sigue a la activa replicación del virus en el macrófago, que es entonces preparado para la activación subsiguiente. La estimulación secundaria producida por las infecciones oportunistas, antígenos tumorales y las citoquinas proinflamatorias (TNF, IL-1 y IL-6) activan al macrófago infectado que produce sustancias neurotóxicas.

Además de la infección de las células fagocíticas, el VIH puede también infectar los astrocitos. Esta infección no-productiva de la materia blanca subcortical sirve como un reservorio del VIH en el SNC y distorsiona las funciones de los astrocitos requeridos para el soporte de las neuronas. La interacción directa de célula a célula, entre el macrófago infectado por el VIH y el astrocito, aumenta y sostiene la producción de neurotoxinas

La apoptosis inducida por el virus de las neuronas y los astrocitos juega también un importante papel en la neurogénesis del VIH.

La encefalopatía es la patología más frecuente de la infección del SNC por el VIH en niños y equivale a la demencia en el adulto. Esta se manifiesta por una tríada de manifestaciones clínicas: alteración del crecimiento del cerebro, pérdida o retardo del desarrollo con deterioro cognoscitivo y deficiencias motoras simétricas.

El diagnóstico de la encefalopatía se basa en la combinación del examen neurológico, en los test del desarrollo neurológico y la neuroimagen.

La encefalopatía se divide en 3 tipos clínicos: encefalopatía rápidamente progresiva, encefalopatía progresiva con períodos de meseta y encefalopatía estática.

La *encefalopatía rápidamente progresiva* suele presentar síntomas en los dos primeros años de vida, con retardo severo en el desarrollo o pérdidas de habilidades adquiridas y espasticidad o signos relacionados con el haz piramidal. La asociación de un retardo en el crecimiento cerebral se manifiesta por un lento crecimiento de la circunferencia cefálica y por la presencia de atrofia cerebral (parénquima) en la neuroimagen seriada.

La *encefalopatía progresiva* menos severa, presenta períodos de meseta durante los cuales el niño no adquiere ninguna nueva habilidad, pero retiene las ya adquiridas.

Encefalopatía estática. En este tipo de encefalopatía se presenta un lento progreso en la adquisición de habilidades comparado con los niños normales, sin pérdida de las ya adquiridas. Los niños con encefalopatía estática pueden mejorar, permanecer estables o deteriorarse en forma progresiva.

Signos cerebelosos o extrapiramidales pueden también presentarse cuando la enfermedad avanza. Las convulsiones son notablemente infrecuentes debido a que el VIH es una enfermedad de la sustancia blanca. En los niños mayores se pueden presentar dificultades en el aprendizaje y la conducta.

El retardo del desarrollo y la encefalopatía son hallazgos frecuentes en los niños VIHpositivos y usualmente asociados con inmunodeficiencia importante, aumento de la carga viral y pronóstico reservado.

La infección por el VIH aislada no se asocia con un retardo en el desarrollo neonatal, dicho hallazgo sugiere una infección oportunista asociada como las del grupo TORCH, pero el inicio de un retardo global del desarrollo puede ser detectado precozmente en los niños VIHpositivos sintomáticos y predice un mal pronóstico si no es tratado primariamente.

La prevalencia del retardo del desarrollo se desconoce, pero la de la encefalopatía ha sido reportada de ser 21 % aproximadamente.

La causa del retardo del desarrollo se cree que es debida a la replicación del virus en los astrocitos gliales o que puede estar relacionada con la vasculitis por el VIH.

El inicio del retardo del desarrollo es impredecible, pero el inicio de la encefalopatía puede estar relacionado con la presencia de otros síntomas de la enfermedad, como la presencia de hepatoesplenomegalia, linfadenopatías y cardiomiopatías.

Los resultados del EEG, de los potenciales evocados y del LCR son usualmente no específicos o normales.

La mejor evaluación de los cambios en el SNC se realiza por medio de la neuroimagen. La resonancia magnética típicamente nos muestra atrofia cerebral (cortical y/o central) con anormalidades (hipodensidad) en la sustancia blanca subcortical. Se detectan también calcificaciones de los ganglios basales o intraparenquimatosas.

Crecimiento somático

La infección por el VIH o las infecciones oportunistas afectan el crecimiento somático. Los efectos del VIH sobre el peso para la edad parecen ser menos severos que la acción sobre la talla para la edad.

Un retardo del crecimiento precoz se correlaciona con un aumento de la carga viral. Los niños que presentan altas cargas virales presentan fallas del crecimiento severos.

Vasculopatía cerebral por el VIH

Las complicaciones cerebrovasculares son relativamente comunes en los niños infectados por el VIH. El 52 % de las necropsias de los niños infectados presentan enfermedad cerebro vascular. El stroke es una causa local común, con un estimado del 1,3 % por año. La prevalencia de las hemorragias e infartos en las necropsias en este mismo estudio fue del 24 %, lo que indica que muchos de estos casos son insospechados clínicamente. La hemorragia intracerebral que suele ser catastrófica, usualmente ocurre en asociación con trombocitopenia inmune, que es una complicación común en el SIDA pediátrico.

La dilatación aneurismática del polígono de Willis ha sido reportada en niños con infección por el VIH.

Cardiomiopatías

Las enfermedades cardiovasculares son relativamente frecuentes en los niños VIHpositivos. Estas incluyen, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca, endocarditis trombotica no bacteriana, taponamiento cardíaco, disturbios en la conducción y muerte súbita.

Las cardiomiopatías están presentes en el 30 % de los niños con encefalopatía. La causa de las miocardiopatías no son bien conocidas y se señalan como posibles: enfermedad mediada por mecanismos inmunes, infección primaria del VIH, otras infecciones oportunistas y las inducidas por drogas.

La infección primaria de las células miocárdicas por el VIH ha sido reportada, al igual que la cardiomiopatía asociada con el AZT.

El diagnóstico varía desde formas electrocardiográficas subclínicas a formas progresivas hacia la insuficiencia cardíaca y falla cardiorrespiratoria.

La disfunción ventricular es la manifestación cardíaca más común, otras manifestaciones incluyen, cardiomiopatías dilatadas, arritmia y más raramente pericarditis con derrame y arteriopatías. El ritmo de galope con taquicardia son indicadores de falla cardiaca en pacientes infectados por el VIH. El ECG y el ecocardiograma son muy útiles en la evaluación de la función cardíaca antes del inicio de las manifestaciones clínicas.

Malignidad

La prevalencia de cáncer en los niños infectados por el VIH se cree significativamente mayor que en la población general; aproximadamente el 2 %.

Los tipos de malignidad difieren de los adultos. Las siguientes proporciones son reportadas: el linfoma no-Hodgkin's, 65 %; los leiomyosarcoma o leiomyomas, 17 %; las leucemias (linfoblásticas o mieloides), 8 %; los sarcoma de Kaposi, 5 %; el linfoma de Hodgkin's, 3 %; y menos del 2 % el carcinoma vaginal in situ y el carcinoma neuroendocrino traqueal.

El linfoma no-Hodgkin's ocurre más comúnmente en el aparato gastrointestinal (37 %) seguido por el SNC (17 %).

Los tumores de músculo liso se han reportado en el aparato gastrointestinal, hígado, bazo y pulmón, que en los pacientes VIHpositivos se asocian a la infección por el VEB.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de laboratorio de la infección por el VIH durante la infancia depende del aislamiento del virus o de su ácido nucleico. La transferencia transplacentaria de los anticuerpos complica el diagnóstico serológico de la infección.

La detección del ADN viral por el PCR, en los mononucleares de la sangre periférica es el test preferido para el diagnóstico con resultados disponibles en 24h. Aproximadamente el 30 % de los recién nacidos tienen resultados positivos por medio de este test antes de las 48h de nacido y el 93 % son positivos en la segunda semana y el 100 % a los 30 días de nacido.

Una prueba del ADN/VIH tiene una sensibilidad del 95 % y una especificidad del 97 % en las muestras colectadas de 1 a 36 meses de edad. Es test preferido para el diagnóstico en los menores de 18 meses.

El aislamiento del virus por cultivo es muy caro, disponible en pocos laboratorios y requiere de 28 días para dar resultados positivos. Prácticamente ha sido desplazado por el método del ADN viral por PCR.

La detección del antígeno p24, aunque es específico, pero es mucho menos sensible que el test del ADN. No recomendable.

REGLAS PARA EL DIAGNÓSTICO POSITIVO DE INFECCIÓN POR EL VIH

En los adultos, adolescentes y niños >18 meses de edad, un caso para ser reportado como positivo debe reunir los criterios siguientes:

Criterios de laboratorio

Un test serológico de screening positivo seguido de un segundo test confirmatorio más sensible y específico (Western blot o el test de anticuerpos inmunofluorescentes).

O que presente:

- Un resultado positivo, o un reporte de cantidades detectables de algunos de los siguientes test virológicos (no anticuerpos):
 - Test que detectan el ADN o el ARN del VIH positivos.
 - Antígeno p24+
 - El aislamiento del VIH.

Frente a un niño < 18 meses para ser reportado como positivo debe reunir uno de los siguientes criterios:

Criterio de laboratorio definitivo.

Resultados positivos en dos muestras separadas (excluir la sangre del cordón) usando uno o más de los siguientes test virológicos:

- El test del ADN o ARN vial positivo
- Antígeno p24+
- Aislamiento del VIH por cultivo.

Diagnóstico presuntivo

Todo niño que no reúne los criterios anteriores, pero que presenta:

- Resultados positivos en una sola prueba (excluyendo la sangre del cordón) utilizando los test anteriores y que no presente test posteriores negativos ya sean virológicos o serológicos.

Frente a un niño < 18 meses de nacido de una madre VIHpositiva puede considerarse como no infectado si reúne los siguientes criterios:

Criterio definitivo

- Si presenta por lo menos 2 test serológicos de anticuerpos del VIH negativos separados por un tiempo igual o mayor de 6 meses.
- Si presenta por lo menos dos test virológicos negativos de muestras separadas que fueron realizadas a los niños igual o mayores de un mes y uno de ellos se realizó en niños igual o mayores de 4 meses (Fig. 113.21).



Fig. 113.21. Algoritmo diagnóstico.

Inmunidad e infección por el VIH

El SIDA es una consecuencia directa de la infección por el VIH-1 en la mayoría de los casos y más raramente por el VIH-2.

El virus penetra en el organismo por la vía de los líquidos corporales infectados, presenta un tropismo particular

por las células T que expresan el receptor CD4. Se une y penetra dentro de estas células y los monocitos (reservorio primario del virus) a través de la molécula CD4 y de otros correceptores accesorios (receptores de las quemoquinas) en su unión con las gp120 y 41 del virus. Los individuos que le faltan los receptores de quemoquinas funcionantes no progresan de la infección por el VIH hacia el SIDA.

El desarrollo del SIDA es definido como la aparición de un grupo de enfermedades/infecciones oportunistas (*Pneumocistis jirovecii*, sarcomas de Kaposi causado por el HV8) en un paciente VIH positivo. Esto es el resultado directo de la pérdida de las funciones de las células T helper CD4. El daño en la función pivote de estas células tiene efectos mayores en las funciones de otras células del sistema inmune (Fig. 113.25). La infección de los monocitos y de las células presentadoras de los antígenos también es fundamental en la progresión de la enfermedad.

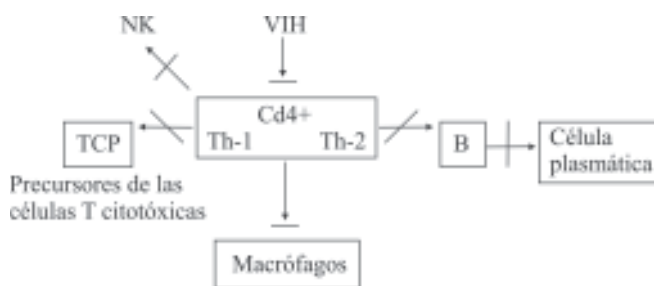


Fig. 113.25. La infección del VIH a las células T-helper CD4 compromete su función de ayuda a otras células del sistema inmune.

Respuesta tipo 1 y tipo 2 en la progresión del SIDA

Una consecuencia inmunológica de la infección por el VIH, es la pérdida de las funciones de las células Th en los pacientes asintomáticos, aún antes de que una disminución apreciable del conteo de CD4 se produzca.

Las células T-helper CD4 pueden diferenciarse en dos tipos, en dependencia de su perfil de citoquinas. Las células T-helper-1 o células proinflamatorias, producen altos niveles de interferon γ y $TNF\alpha$ con acción primaria sobre los macrófagos para su activación y las células T-helper-2 o células antiinflamatorias, que se caracterizan por la producción de Interleukin 4-5 y 6 relacionados con la maduración y diferenciación de las células B.

Este perfil de citoquinas asociados con los distintos tipos de T-helper, se ha ampliado a otros grupos de células como son: células T-CD8, células-B y los monocitos/macrófagos, por lo que actualmente se admiten dos tipos de respuesta: las citoquinas tipo 1, que son las que ayudan la respuesta celular y las citoquinas tipo 2 que ayudan a la respuesta humoral (Fig. 113.26).

En los pacientes con SIDA, se produce una disregulación del sistema inmune con un cambio del predominio de la respuesta celular hacia un predominio de

la respuesta humoral con cambios en los perfiles de la citoquina del tipo-1 hacia el tipo-2.

Un número de citoquinas: $TNF\alpha$, $TNF\beta$, Interleukin-1, 13, 6, el factor estimulante de las colonias granulocito-macrófago (GM-CSF) el factor estimulante de las colonias de macrófago (M-CSF) juegan un papel importante integral en el aumento de la regulación de la expresión del VIH de un estado de quietud a una replicación viral activa. Otra citoquina como el interferón α y β y el factor de crecimiento transformador D, ejerce una acción supresora de la replicación viral.

El hallazgo reciente de la enzima celular (APOBEC3G) que en ausencia de la proteína viral Vif, puede bloquear la infección por el VIH ya que el gen Vif evita o bloquea la actividad antiviral innata o natural intracelular.

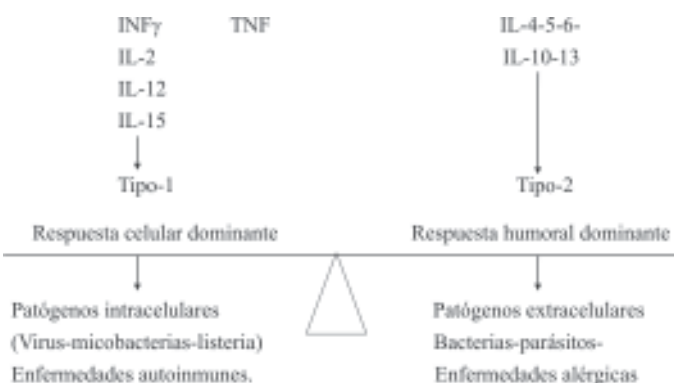


Fig. 113.26.

En los pacientes con SIDA se produce una disregulación del sistema inmune con un cambio del predominio de la respuesta celular hacia un predominio de la respuesta humoral con cambios en los perfiles de las citoquinas del Tipo-1 hacia el Tipo-2. Un número de citoquinas: $TNF\alpha$, $TNF\beta$, interleukín 1-13-6, el factor estimulante de las colonias del macrófago (M-CSF) juegan un papel importante integral en el aumento de la regulación de la expresión del VIH de un estado de quietud a una replicación viral activa. Otras citoquinas como el interferón γ y el β y el factor de crecimiento transformador D, ejerce una acción supresora de LK replicación viral.

El hallazgo reciente de la enzima celular (APOBEC3G) que en ausencia de la proteína viral Vif puede bloquear la infección por el VIH, ya que el gen Vif evita o bloquea la actividad antiviral innata o natural intracelular.

Tratamiento integral de la infección por el VIH

Cuidado general de la infección por el VIH

Un abordaje por medio de un equipo multidisciplinario es esencial para un cuidado adecuado de la infección por el VIH en pediatría.

Atención nutricional

Los niños con infección por el VIH tienen un alto riesgo de malnutrición y esta situación le añade al niño un efecto deletéreo sobre la inmunocompetencia.

La causa de la malnutrición es compleja y los factores contribuyentes pueden actuar aisladamente o en grupos.

Causas mayores

- Ingresos inadecuados de nutrientes debido a la presencia de anorexia, náuseas, vómitos, lesiones orales y esofágicas, así como debilidad y malestar general.
- Aumento en los requerimientos de energía y proteínas durante los estadios de hipermetabolismo/hipercatabolismo inducidos por la fiebre y las infecciones secundarias.
- Aumento en el costo/energía de la respiración relacionada con las infecciones respiratorias.
- A las pérdidas de proteínas, calorías, líquidos y micronutrientes producidas por los vómitos, diarreas y la presencia de malabsorción.

Una evaluación nutricional detallada debe realizarse inmediatamente después de realizado el diagnóstico para establecer su estado nutricional con el objetivo de iniciar las medidas de prevención/recuperación adecuadas.

Evaluación nutricional

- Realizar las mediciones del peso, talla, relación peso/talla y compararlos con los percentiles.
- Utilizar las tablas del desarrollo y crecimiento del país.
- Comparar con percentiles previos.
- En los niños mayores de un año deben medirse la circunferencia media del brazo, el pliegue del tríceps.

Estas evaluaciones deben ser realizadas periódicamente.

Los requerimientos nutricionales de energía, proteínas y micronutrientes deben tener presente los siguientes elementos:

- La presencia de fiebre e infección.
- Las pérdidas por vómitos y diarreas.
- Las complicaciones respiratorias.
- Las necesidades del crecimiento normal y la ganancia de peso.

Debe tenerse presente que los requerimientos de energía pueden estar disminuidos en los niños con poca actividad física o que presenten trastornos neurológicos.

Los siguientes factores indican riesgos de malnutrición:

- Anorexia y malestar general.
- Lesiones orales o esofágicas.

- Presencia de diarreas, náuseas, vómitos, dolor y fiebre.
- Presencia de efectos colaterales de los medicamentos.
- Retardo del desarrollo asociado con enfermedades neurológicas con repercusión en los métodos de alimentación, en la regresión de habilidades que se requieren para una buena alimentación y la presencia de disfunción motora oral.
- Presencia de factores psicológicos, incluyendo el estado de salud y el estilo de vida de la familia.

Evaluación bioquímica

Los siguientes índices pueden alertar la presencia de alteraciones nutricionales siempre que sean evaluados integralmente

- Indicar hemograma cada 6 meses.
- Evaluar la relación albúmina/prealbúmina en presencia de indicadores de falla en el crecimiento.
- Determinación de vitamina B₁₂ una vez al año.
- Determinación de ácido fólico 2 veces al año.

Modificaciones dietéticas

Las siguientes modificaciones son importantes en la estrategia nutricional de los niños VIHpositivos.

Aumento del ingreso calórico. La meta es aumentar la densidad calórica en los ingresos sin aumentar su volumen.

Lactantes (leche):

- 24 calorías/onza (81 calorías/100mL).
- 27 calorías/onza (92 kcalorías/100 mL).
- La fórmula puede ser concentrada a 30 calorías/onza (100 calorías/mL) en ciertos pacientes, pero la tolerancia y el progreso del niño deben ser monitorizados cuidadosamente. Otros recomiendan suplementos calóricos como: triglicéridos de cadena mediana.

A partir de 2000 la UNICEF, WHO y la UNAIDS recomendaron que las madres VIHpositivas no debían alimentar al pecho a sus hijos por el peligro de la transmisión por la leche materna. Recientemente Hoosen Coovadia y col. publicaron un estudio meticuloso prospectivo realizado en KwaZulu-Natal en South Africa cuyos resultados indican que estas recomendaciones deberían ser revisadas, pues los hijos de madres VIHpositivas alimentados con lactancia artificial o mixta tenían el doble de riesgo de adquirir la infección que los lactados a pecho exclusivamente. Además, si se añaden alimentos sólidos a los primeros, el riesgo es 11 veces mayor.

Alimentos. Se recomienda el uso de los vegetales con alta carga calórica, carnes o frutas con mayor frecuencia.

Niños mayores:

- En estos niños la grasa es un aporte importante de calorías.
- Deben indicarse leche homogenizada, y otros productos ricos en grasa como el yogurt, helados y el queso.
- Se debe ser liberal con el uso de salsas, jugos, compotas, margarina, cremas y dulces.
- Deben ser enriquecidas las sopas con leche en polvo o huevos.

Conducta frente a la falta de apetito. En los lactantes use biberones con tete con orificio de mayor tamaño para reducir el trabajo de la succión, también alimento con mayor frecuencia y menor cantidad.

En los niños mayores, sirva comidas frecuentes y pequeñas a intervalos regulares. Asegure que el consumo de jugos no sea excesivo.

Estimule la autoalimentación, el apetito puede ser mayor a determinadas horas del día, utilice este horario para alimentarlo. Evalúe el uso oral de suplementos nutricionales.

Falla en el medro

En los niños que presenten indicadores de falla en el crecimiento y desarrollo evidenciado por:

- Pobre ganancia de peso.
- Pérdida de peso.
- Un retardo de la curva de velocidad de la talla.
- La presencia de alteraciones bioquímicas.

Deben tomarse las siguientes medidas nutricionales siguiendo los siguientes pasos:

- Recomendar el uso de tablas de alimentos de alto nivel calórico, basándose en las preferencias, hábitos dietéticos de la familia y aumentando la frecuencia de la alimentación.
- Si esta medida no es útil después de un período aceptable, deben indicarse suplementos orales poliméricos.
- Si estas conductas no son suficientes, o si el ingreso oral es pobre, debe establecerse la alimentación nasofaríngea por las noches o en forma continua o en bolus a determinado tiempo usando fórmulas poliméricas.
- Las dietas especiales se emplean en casos especiales.
- La nutrición parenteral se emplea solamente si el aparato digestivo es disfuncional y solo a corto plazo.
- El acetato de megestrol, un derivado de la progesterona, que es un fuerte estimulante del apetito en los adultos ha sido anecdóticamente efectivo en los niños.

Lesiones orofaríngeas dolorosas y las caries dentales son frecuentes y pueden interferir con la alimentación.

Una adecuada evaluación dental rutinaria y una cuidadosa atención a la higiene oral deben ser estimuladas.

El desarrollo del niño debe ser evaluado regularmente para identificar las posibles indicaciones de terapia especial: terapia ocupacional, física y mental.

El reconocimiento del dolor en el niño pequeño suele ser difícil y protocolos efectivos farmacológicos o no para el tratamiento del dolor deben ser indicados, especialmente en la fase terminal de la enfermedad.

Dolor ligero:

Acetaminophen es la droga de valor. La dosis sería 10 a 15 mg/kg por vía oral, o 10 a 20 mg/kg por vía rectal cada 4h (dosis máxima 65 mg/kg/24h).

No produce gastritis ni sangramientos. Los antiinflamatorios no esteroideos son útiles en pacientes con dolores óseos o articulares.

Dolor moderado:

Estos pacientes deben recibir también Acetaminophen y NSAID si es apropiado, más un agente opioide débil como la codeína. La dosis de codeína sería de inicio 1 a 1,5 mg/kg oral cada 4h.

Dolor severo:

Estos pacientes deben recibir además del Acetaminophen un opioide agonista fuerte como la morfina, esta tiene una relación de la dosis oral/parenteral en las formas agudas de 6:1 y en las formas crónicas es de 3:1. La dosis de la morfina es de: 0,05-1.0 mg/kg./24h por vía subcutánea dividida cada 4h, dosis máxima 5 mg/kg./24h.

Otra opción sería 0,01 a 0,04 mg/kg/h en infusión intravenosa en forma continua. No debe usarse la vía intramuscular, pues es muy dolorosa y debe ser abolida.

Vacunaciones recomendadas en los niños infectados por el VIH

Inmunizaciones de rutina

Pueden ser administradas las siguientes vacunas:

- La vacuna de la hepatitis B.
- El toxoide diftérico-tetánico y pertussis.
- El toxoide diftérico-tetánico con pertussis acelular.
- La vacuna contra el hemófilo tipo-b.

Inmunizaciones de rutina con excepciones

- La vacuna triple viral (sarampión, rubéola y papera) no debe ser administrada si está presente la categoría inmune tipo-3 por la posible diseminación de la vacuna, pues se trata de una vacuna a virus vivos atenuados.
- La vacuna para la varicela está contraindicada por las mismas razones. Se puede administrar en niños infectados categorías N1 y A1.

- La vacuna contra la hepatitis A se recomienda en niños que viven en comunidades con una alta incidencia de casos y en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas.
- La vacuna BCG está contraindicada.

Inmunizaciones modificadas

- La vacuna inactivada del virus de la poliomielitis (VIP) debe ser administrada en lugar de la vacuna oral de la poliomielitis (VPO) a los niños infectados por el VIH y a los contactos en el hogar. La vacuna oral se elimina por las heces fecales por períodos prolongados y los pacientes inmunodeprimidos pueden adquirir el virus de la poliomielitis de la vacuna y adquirir la enfermedad.

Inmunizaciones adicionales

La vacuna para el pneumococo es recomendada en los niños de 2 años de edad o mayores.

La vacunación anual de la influenza se recomienda para los niños mayores de 6 meses y su familia.

En general, los niños con infección por el VIH sintomática tienen una pobre respuesta a las vacunas. Por tanto, tales niños cuando están expuestos a una infección prevenible por vacunas como el sarampión o el tétanos, deben ser considerados como susceptibles, independiente de su esquema de vacunación aplicado y debe recibir si está indicada la inmunoprofilaxis pasiva.

Tratamiento de las infecciones oportunistas

Infecciones oportunistas más frecuentes en los niños VIHpositivos:

- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.
- Candidiasis.
- Herpes simple.
- Herpes zoster.
- Citomegalovirus (no la enfermedad retinial).
- *Mycobacterium avium* complejo (MAC).
- Tuberculosis.

Infecciones oportunistas menos comunes.

- Toxoplasmosis.
- Cryptococcosis.
- Histoplasmosis.
- Retinitis por el citomegalovirus.

Indicaciones de la profilaxis:

- *Pneumocystis jirovecii*.
- Candidiasis mucocutánea recurrente.
- Tuberculosis.
- *Mycobacterium avium* complejo.
- Infección recurrente por el virus del herpes simple.

Profilaxis de la *Pneumocystis jirovecii* (ver PPJ).

Profilaxis de la tuberculosis: isoniazida 10 a 15 mg/kg/día (dosis máxima 300 mg) por 12 meses. Está indicada en pacientes VIH con PPD (Mantoux) igual o mayor a 5 mm de induración y no evidencias de enfermedad activa. Pacientes con anergia sin evidencias de enfermedad activa, pero expuesta a la infección o contacto de alto riesgo.

Profilaxis de la infección por *Mycobacterium avium* complejo: rifabutin a la dosis de 300 mg para los niños mayores de 6 años y 5 mg/kg./día a los niños menores de 6 años (dosis máxima de 300 mg). Indicaciones: Indicar la profilaxis en los niños menores de 5 años con conteos de CD4 menores de 200 células/mm³, y para los niños mayores de 6 años con conteo de CD4 menores de 100 células/mm³.

Indicaciones de la inmunoglobulina intravenosa. Debe ser administrada mensualmente a los niños VIHpositivos que no estén recibiendo TMP/SMZ y que reúnan las siguientes condiciones: presentar durante un año dos infecciones bien documentadas bacterianas severas y aquellos que presenten hipogammaglobulinemia.

Tratamiento antirretrovirus

El tratamiento de la infección por el VIH es cada día más complejo. Actualmente existen más de 21 medicamentos antirretrovirus aprobados y otros como los llamados de fusión bajo ensayos clínicos. A pesar de estar infectado con un virus potencialmente letal, no todos los niños infectados con el VIH requieren tratamiento antirretrovirus sumamente activo (TARSA) desde su inicio.

Aunque se reporta una progresión del 20 % hacia el SIDA o muerte en la infancia, también se reportan que del 40 al 50 % de los niños infectados verticalmente superviven entre 9 y 10 años sin tratamiento con TARSA. Un grupo pequeño con una forma clínica con un progreso lento no requiere tratamiento hasta la adolescencia o adulto joven.

La erradicación del virus en los adultos o niños no es posible con las drogas actualmente disponibles. En la práctica, la responsabilidad de la terapia antirretrovirus es mantener un estado inmunológico que prevenga la progresión clínica de la enfermedad.

El cumplimiento a largo plazo del tratamiento intensivo (TARSA) actualmente representa la mejor opción para obtener una buena respuesta.

Muchos niños tratados con TARSA tienen una excelente respuesta inmune predominantemente en las CD4 nativas. El tratamiento con TARSA rápidamente iniciado después de la seroconversión se suele asociar a una mejor reconstitución inmune, sin embargo,

no existen pruebas de que el tratamiento precoz se asocie con un buen pronóstico a largo plazo, por lo que todavía no está bien aclarado si el beneficio de comenzar el tratamiento precozmente sobrepasa los problemas asociados con el cumplimiento del plan, la resistencia o la toxicidad. Esto es especialmente un problema en los lactantes, donde las ventajas teóricas de un tratamiento primario de la infección deben ser valoradas contra las dificultades farmacocinéticas mayores.

Estudios limitados en niños con el TARSA sugieren una respuesta similar con variados protocolos con las drogas antirretrovirales.

La disponibilidad de las drogas, la simplicidad y el conocimiento de las dosis deben ser parte del protocolo inicial. También debe tenerse en cuenta disminuir la toxicidad y los costos, así como tener en cuenta los posibles tratamientos previos. Las interacciones entre las drogas es un problema mayor del TARSA y todos los medicamentos que se administran en unión al TARSA deben ser revisados.

Actualmente existen cuatro clases de medicamentos antirretrovirales:

- INTR: inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa.
- INNTR: inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa.
- IP: inhibidor de la proteasa.
- Medicamentos de fusión.

Inhibidores de nucleósido de la transcriptasa reversa. Son considerados como la base del tratamiento antiVIH. Inhiben la enzima llamada transcriptasa reversa, la cual permite que el ARN del VIH fabrique una copia del ADN de sí mismo. Es importante señalar que los INTR son profármacos que necesitan ser convertidos dentro de la célula a su forma activa. Esta semivida intracelular es la que determina el intervalo de las dosis y no la semivida plasmática que es muy corta (de 1 a 3h). Como la concentración se mantiene dentro de la célula, la mayoría de estas drogas se administran cada 12h. Recientemente se aprobó administrar el ddl una sola vez al día. Todos los INTR pueden ser tomados con o sin alimentos con la excepción del ddl que requiere el estómago vacío. La hidroxiurea puede potenciar o aumentar la eficacia del ddl (Cuadro 113.12).

Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTR). Estas drogas también inhiben la transcriptasa inversa, pero en un área diferente de la enzima a la cual ataca la INTR. Por esa razón los INNTR no compiten con los INTR y permiten el uso de ambos medicamentos en un protocolo de tratamiento (Cuadro 113.13).

Inhibidores de las proteasas. Atacan la enzima proteasa del VIH, la que funciona como una "tijera molecular" que corta las grandes poliproteínas precursoras al final del ciclo (Cuadro 113.14).

Cuadro 113.12. Fármacos INTR.

Nombre	Dosis	Toxicidad mayor
Zidovudine (AZT, Retrovir)	360 mg/m ² /24h dividida en 2 dosis. Neonatal 2mg/kg cada 6h i.v. 20 mg/m ² /h	Neutropenia, anemia, náusea, cefaleas, miopatías (rara)
Didanosine (ddi-videx)	240 mg/m ² /día Una sola dosis	Pancreatitis o neuropatía periférica (rara) dosis dependiente, diarrea
Zalcitabine (ddC, hivid)	0,03 mg/kg/día div. en 2 dosis hepatitis, úlceras orales	Pancreatitis o neuropatía (rara dosis dependiente)
Stavudine (d4T, zerit)	2mg/kg/día en <30kg div. en 2 dosis 30-60 kg 30 mg cada 12h	Pancreatitis o neuropatía (raras) cefaleas y rash.
Lamivudine (3CT, epivir)	8 mg/kg/día, div. 2 dosis Neonatos: 4 mg/kg/día	Pancreatitis, neuropatía y neutropenia
Abacavir (ABC, ziagen)	16 mg/kg/día, div. 2 dosis Adultos: 300mg/12h	3 % hipersensibilidad, fiebre Mucositis+/-rash. Detener la droga.

Cuadro 113.13. Fármacos INNTR.

Nevirapine NVP, virmune	3-400 mg/m ² /24h, div. en 2 dosis. Iniciar 200 mg/m ² /24h/2 semanas	Rash, Stevens Johnson. Susp.droga Induce el citocromo P450. Disminuye la concentración de los IP
Efavirenz. (EFV, sustiva)	<3 años. 15 mg/kg/24h	Rash, Toxicidad del SNC. Interacción con otras drogas
Delavirdine (DLV, rescriptor)	Dosis pediátrica en estudio.	Cefaleas, fatiga y rash. Interacción con otras drogas.

Cuadro 113.14. Fármacos inhibidores de las proteasa.

Indinavir	No uso en neonatos.	Hiperbilirrubinemia (10 %), nefritis.
(IDV, crixivan)	1 500 mg/m ² /div.3 dosis	Anemia hemolítica, disfunción hepática.Alteracion/lípidos.
Ritonavir (RTV, norvir)	Lactantes: 900 mg/m ² /día	Intolerancia digestiva, incrementa las enzimas hepáticas. Altera los lípidos
Saquinavir	150 mg/kg/día/div.3 dosis	Rash, cefaleas, altera los lípidos
Nelfinavir (NFV.viracep)	120 mg/kg/día/div, 2 dosis Lactantes: 150 mg/kg/día	Diarrea ligera o moderada. Rash. Vómitos
Amprenavir	40 mg/kg/día.div.2 dosis	Altera los lípidos

A pesar de sus complicaciones, sobre todo en el metabolismo de los lípidos, los inhibidores de las proteasas constituyen un arma muy potente contra el VIH. Algunos autores han reportado que pueden suprimir la carga viral durante 3 años.

Fármacos de fusión. Enfurvitide (T-20). Se trata de una droga de fusión, pues actúa con los componentes de la envoltura que impiden la fusión del virus con la membrana del huésped. Esta droga fue aprobada en 2003.

Se trata de una imitación molecular de la región helicoidal HR-2 de la gp41. Esta droga se une al HR-1 y previene la interacción entre la HR-1 y la HR-2 inhibiendo la fusión. Se emplea en niños mayores de 6 años con infecciones resistentes a los protocolos habituales.

Dosis en los niños de 6 a 16 años: 2 mg/kg, dosis máxima 90 mg. Dos veces al día por vía subcutánea que es uno de sus inconvenientes.

La respuesta al tratamiento antirretrovirus presenta diferencias entre los niños y los adultos. La reducción de la carga viral después de la administración de TARSA suele disminuir más lenta que en los adultos, y suele tomar más tiempo en llegar a cantidades no detectables de la carga (>50 RNA copias por mL).

La respuesta inmune al TARSA puede variar con la edad, reflejando el desarrollo de la maduración del

sistema inmune durante la niñez. Los niños pueden comenzar el tratamiento con cargas virales mayores que los adultos en estado similares de progresión. Esta alta carga viral del niño es una de las barreras que impide muchas veces conseguir una carga viral no detectable. Los estudios a largo plazo realizados en niños, establecen que la proporción de ellos que consiguen <400 copias/mL con el TARSA es del 30 %. Sin embargo, estos resultados deben ser vistos con cuidado, pues con las nuevas drogas actuales este porcentaje puede ser superado. Debe tenerse presente que el cumplimiento del protocolo es un predictor mayor al establecer el pronóstico, y el inicio del tratamiento debe diferirse si no están presentes condiciones adecuadas de su cumplimiento.

La reconstrucción inmune es también diferente. En los niños, la respuesta de los CD4+ con el empleo del TARSA, es predominante de células CD4 ingenuas, que puede ser debida a que el timo es altamente activo en los niños. La experiencia limitada del tratamiento con 3 ó 4 drogas iniciadas el primer mes de vida y que lleven a una carga viral no detectable y a una aparente función inmune normal, soporta la idea de tratar a los niños lo más temprano posible. Es teóricamente posible que el tratamiento precoz de la infección primaria en los lactantes pueda cambiar el pronóstico a largo plazo de la

infección. Sin embargo, hay preocupación sobre la falta de una respuesta inmune específica al VIH y la presencia de toxicidad y resistencia presentes en aquellos regímenes que fallan.

En los lactantes asintomáticos, los marcadores no son lo suficiente específicos para predecir los niños de progresión lenta que pueden permanecer asintomáticos por más de 5 años, aún si no son tratados o aquellos que desarrollan una progresión rápida.

El comienzo del TARSA no es nunca una emergencia. La carga viral y el porcentaje de CD4+ son fluctuantes, y por lo menos 2 ó 3 valores deben ser obtenidos.

El tiempo empleado en preparar y educar a la familia antes del inicio del tratamiento nunca es tiempo perdido.

Inicio del tratamiento

El tratamiento en los lactantes es complejo. La absorción y el metabolismo de las drogas es diferente y dosis muy altas sobre todo de las IP se requieren para asegurar niveles aceptables de las drogas.

El tratamiento TARSA administrado a la madre y la posibilidad de la transmisión vertical de la resistencia a las drogas debe ser considerado.

Recomendaciones

- Se recomienda iniciar el tratamiento con TARSA si el niño se encuentra con síntomas (categorías clínicas ABC) o con evidencias de disfunción inmune (categorías inmunes 2-3) independiente de la edad y la carga viral.
- Los niños menores de un año tienen un alto riesgo de progresión de su enfermedad, por lo que deben ser tratados inmediatamente que se haya establecido el diagnóstico, pues los test para identificar los casos de progresión rápida son menos predicativos que en los niños mayores (independiente del estado clínico, inmunológico y carga viral).
- Algunos consideran tratar niños asintomáticos mayores de un año para prevenir el deterioro inmunológico. Sin embargo, cuando hay preocupación por el cumplimiento del protocolo, algunos prefieren retardar el tratamiento en niños inmunológicamente normales con carga viral mayor de 50 000 copias/mm³ y con bajo rango de progresión clínica. Estos pacientes deben ser monitorizados desde el punto de vista clínico, inmunológico y virológico.
- Sin embargo por la complejidad del tratamiento debe solicitarse la asesoría de un experto en infecciones por el VIH en niños (Cuadro 113.15).

Cuadro 113.15. Mortalidad aproximada a los 5 años en niños con infección por el VIH que no han sido tratados con TARSA.

Carga viral y % de CD4	Mortalidad a los 5 años
<50 000 y >25 %	<10 %
<100 000 y >15 %	10-20 %
>100 000 y >15 %	30-40 %
>100 000 y <15 %	70-80 %

Pruebas de resistencia

Mecanismos de resistencia. El VIH es un ARN virus capaz de desarrollar rápidas y numerosas mutaciones, pero carece de la capacidad para evaluar y corregir las mutaciones que pueden ocurrir durante su replicación.

Durante la enfermedad por el VIH crónica, el virus puede generar 10 billones de nuevas partículas por día; dado que un nucleótido tiende a producir aproximadamente una mutación durante cada ciclo de reproducción es fácil comprender por qué la variación genética del VIH ocurre con facilidad. En un solo día, pueden desarrollarse todas las mutaciones potenciales que determinan la resistencia a un fármaco. Esto es importante por que todos NNRTI requieren una sola mutación para que el virus desarrolle un alto grado de resistencia. Mientras que las mutaciones simples son comunes durante la replicación del VIH, las mutaciones dobles o triples son mucho menos frecuentes, pero son responsables de la mayoría de los casos de resistencia. Ciertos fármacos como el AZT y algunos IP pierden su eficacia solo ante la presencia de mutaciones múltiples. Las mutaciones múltiples específicas tienden a ser generadas más por la presión selectiva de los fármacos y menos por casualidad.

La presión selectiva se refiere a la capacidad de los fármacos de suprimir únicamente las cepas del VIH sensibles a los fármacos tomados. Aquellas cepas que han mutado y son más resistentes al régimen, no son afectadas, por lo que quedan libres para continuar su ciclo de vida. La cepa viral resultante es resistente a una o más de las drogas tomadas.

Hay dos clases de pruebas para identificar la resistencia: la genotípica y la fenotípica. Las pruebas para el genotipo están disponibles para identificar variantes genéticas específicas del VIH (mutaciones). Se basan en procedimientos de amplificación y son capaces de detectar mutaciones en plasma con más de 1 000 copias/mL del ARN viral. Se requiere una interpretación clínica experta para determinar si la variación genómica coincide con los cambios asociados a la resistencia antiviral del virus. Las pruebas para el fenotipo miden del 50 al

90 % de las concentraciones de una droga contra el virus *in vitro* y también requiere una carga viral de al menos 1 000 copias/mL. La prueba fenotípica se parece a la técnica empleada para determinar la resistencia bacteriana a los antibióticos.

Los fenotipos resistentes a los antirretrovirales pueden ser detectados a través de la determinación de la cantidad del fármaco requerida para inhibir la reproducción viral *in vitro*.

El valor de estas pruebas como guía terapéutica no está bien establecida en los niños, por lo que no pueden hacerse recomendaciones específicas.

Si la prueba de resistencia se realiza para determinar su contribución a la falla de la droga, estas pruebas deben ser realizadas mientras el niño esté recibiendo la droga antiviral. En ausencia de la droga, el virus salvaje reemplaza la cepa resistente y pudiera enmascarar los resultados. La presencia de resistencia viral a una droga específica sugiere que esta no suprime la replicación viral. Sin embargo, la ausencia de resistencia a una droga no asegura que su uso sería beneficioso, particularmente si la droga o drogas muestran resistencia cruzada con drogas previamente usadas.

Síndrome inflamatorio de restablecimiento inmunitario (SIRI). El restablecimiento inmunitario o la inversión del declive inmunitario causado por el VIH es el objetivo principal de la terapia con el TARSA. Esta recuperación requiere de una elevación de los linfocitos CD4 funcionales para dirigir la respuesta inmunitaria contra patógenos como el VIH, lo cual permite la disminución de la carga viral.

En algunos pacientes, la recuperación inmunitaria puede desencadenar una reacción inflamatoria poco tiempo después del inicio del tratamiento y mostrar signos de mejoría inmunológica. Este conjunto de síntomas conocidos como SIRI, a menudo se asemeja a una enfermedad definitoria del SIDA u otras afecciones comunes entre los sujetos infectados por el VIH, aunque en la mayoría de los casos los síntomas del SIRI remiten al cabo de algunas semanas.

El SIRI puede tener manifestaciones clínicas severas o confundirse con una progresión de la enfermedad, por lo que se hace necesario su identificación lo más precozmente posible para establecer una conducta adecuada.

La OMS (2002) ha recomendado para seguir de cerca el tratamiento con TARSA la siguiente distinción entre los pacientes con SIRI y el fracaso clínico de la terapia antirretroviral:

El fracaso clínico se define como la progresión clínica de la enfermedad con la aparición de una infección

oportunistas o un tumor maligno cuando los fármacos han tenido suficiente tiempo para conferir un grado de protección inmunitaria o recuperación. Esto debe distinguirse del SIRI que puede observarse en las primeras semanas del inicio del tratamiento si aparece una infección subclínica en el punto basal.

Además, los patrones atípicos clínicos de muchos casos de SIRI, pueden ayudar a los médicos a diferenciar entre progresión clínica de una patología subyacente y la reacción del restablecimiento inmunitario (ejemplo: un caso leve de herpes zoster o una infección local por el *M. avium* sin bacteriemia que son manifestaciones comunes del SIRI, sería muy rara su presencia en un paciente VIH positivo que no está siguiendo el TARSA).

La patogenia del SIRI es poco conocida. Su desarrollo no solo está vinculado con el aumento de los linfocitos CD4 sino también con el aumento de los CD8 como resultado del tratamiento con el TARSA y que desencadena una reacción de hipersensibilidad ante un microbio o antígeno preexistente en el organismo.

También se han señalado como factor desencadenante una mayor actividad de las citoquinas en algunos casos de SIRI.

Enfermedades asociadas con el SIRI.

- Tuberculosis.
- Citomegalovirus.
- Foliculitis eosinofílica,
- Virus de la hepatitis B.
- Virus de la hepatitis C.
- Virus del herpes simple.
- *Histoplasma capsulatum*.
- Papilomavirus humano.
- Sarcoma de Kaposi.
- Complejo por *Mycobacterium avium* (CMA).
- Miopatía.
- Linfoma no hodgkiniano (LNH).
- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PPJ).
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Aunque las reacciones inflamatorias causadas por el TARSA pueden ser molestas y ocasionalmente intensas, el doctor *Bruce D. Walter*, de la escuela de medicina de Harvard (Boston) afirma que el síndrome debe darnos grandes motivos de optimismo, pues el SIRI demuestra que los sujetos VIH positivos pueden recuperar la inmunidad funcional y posteriormente pueden dirigir respuestas inmunitarias específicas contra patógenos comunes. La esperanza es que los investigadores terminen encontrando un modo de reforzar el sistema inmunitario contra el propio VIH mediante linfocitos CD4 específicos para el virus y así poder suprimir el virus de forma natural.

Principios que deben ser tenidos en cuenta para el tratamiento de la infección por el VIH.

- La enfermedad por el VIH es siempre dañina y la presencia de pacientes con progresión lenta con poco compromiso inmunitario es rara.
- Es vital emplear controles periódicos de la carga viral y del porcentaje de CD4 para determinar el riesgo de progresión de la infección y el inicio o modificación del tratamiento.
- Puesto que la progresión de la infección es variable en cada persona, las decisiones deben ser individualizadas de acuerdo con su carga viral y porcentaje de CD4.
- La meta del tratamiento es conseguir la máxima supresión posible de la replicación del virus.
- El medio eficaz para conseguir la supresión estable de la replicación viral es el empleo de combinaciones de fármacos potentes no usados previamente y que no produzcan resistencia opuesta o cruzada.
- Los medicamentos deben ser administrados de acuerdo con las dosis y horarios óptimos requeridos.
- Cualquier tipo de cambio terapéutico debe basarse en hechos reales, pues aumentará las restricciones en futuras opciones terapéuticas.
- Las mujeres deben recibir el tratamiento antiviral óptimo independiente de su estado de gestación.
- Las personas con infección primaria por el VIH deben ser tratadas con el tratamiento antiviral para conseguir la supresión de la replicación del virus por debajo de los límites de detección.
- Las personas con carga viral no detectable deben ser consideradas personas infecciosas y deben practicar el sexo seguro, además de emplear conductas que prevengan la transmisión del virus y/o la adquisición de otros patógenos infecciosos.
- Los mismos principios del tratamiento antiviral del adulto deben aplicarse a los niños seropositivos, aunque requiere consideraciones especiales farmacológicas, víricas e inmunológicas.

Pronóstico

En general los niños sintomáticos durante el primer año de vida tienen una progresión más rápida y una vida más corta. También la presencia de infecciones oportunistas, encefalopatía progresiva, o hipogammaglobulinemia a cualquier edad tienen un mal pronóstico. En contraste, la presencia de adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, LIP, parotiditis e infecciones bacterianas recurrentes están asociadas con un pronóstico más favorable.

Los marcadores de laboratorio asociados con la progresión del SIDA son: carga viral importante, deterioro en el porcentaje de los CD4+ y la persistencia de un antígeno p-24 +.

Desde el inicio del tratamiento de la infección por el VIH por los inhibidores de la proteasa en 1996, las muertes por SIDA han disminuido en 25 % y las infecciones oportunistas en 50 %.

El empleo del TARSA (terapia antirretrovirus sumamente activa) ha traído cambios importantes:

- Cambios en la historia natural de la infección.
- Cambios en la presentación de las infecciones oportunistas.
- Disminución notable de la mortalidad (80 % en Estados Unidos).

La introducción del TARSA ha resultado en la resolución y/o marcada mejoría de numerosas enfermedades asociadas con la infección por el VIH. Esto incluye: sarcoma de Kaposi, leucoencefalopatía multifocal progresiva, molusco contagioso, criptosporidiosis, demencia, nefropatía por el VIH, tumefacción parotídea, y las infecciones por candidas. Además, la terapia de mantenimiento para la retinitis por el VCM ha sido discontinuada sin complicaciones inmediatas. Este fenómeno ha sido llamado "reconstitución inmune".

Nuevos exantemas atípicos virales

Nuevos rash y variaciones clínicas en los ya conocidos

Una erupción viral que no sigue un patrón familiar o clásico puede crear confusiones diagnósticas, que, en ocasiones, lleva a la indicación de exámenes de laboratorio innecesarios cuando en realidad solo se necesita un poco de paciencia y tranquilidad.

Las erupciones virales son familiares para los pediatras y dermatólogos en la mayoría de los casos, pero todavía las erupciones de la piel pueden ser causa de gran confusión, sobre todo aquellas que no siguen un patrón clásico reconocido.

Cuando examinamos a un niño con una erupción no familiar y tratamos de ensamblar las piezas del rompecabezas para hacer un diagnóstico diferencial encontramos muchas veces más preguntas que respuestas. ¿Debemos indicar estudios de laboratorio? ¿Realizar una biopsia de piel? ¿Indicar un antibiótico o un esteroide tópico?

Este tema tiene la intención de describir las infecciones virales de la piel recientemente identificadas y menos conocidas. También analizaremos las presentaciones poco usuales o atípicas de estas erupciones más familiares (Cuadro 113.16).

Cuadro 113.16. Exantemas virales nuevas o atípicas.

- Exantema asimétrico periflexural del niño (EAP).
- Síndrome de Gianotti-Crosi.
- Síndrome papular-purpúrico de guantes y medias (SPP).
- Complejo STAR.
- *Pityriasis rosea* atípica:
 - Inversa
 - Vesicular
 - Purpúrica, eritema multiforme (similar).
 - Urticaria.
- Mononucleosis infecciosa del niño pequeño.

Exantema asimétrico periflexural del niño (EAP). Los primeros en descubrir el EAP fueron *Taieb y col.* en 1986. También se conoce con el nombre de exantema latero-torácico unilateral.

Se caracteriza por presentar una erupción inicial estrictamente unilateral. Su comienzo se caracteriza por una erupción papular (rojo-rosada) que comienza en la axila de forma unilateral: el lado izquierdo es el más frecuentemente afectado. En raras ocasiones la lesión comienza por el muslo, flanco o en los pliegues inguinales. La cara, las regiones plantares y palmares son siempre respetadas. Algunas veces las lesiones pueden ser serpenginosas (circinadas) con un color central pardo azulado.

Al final de la primera semana la erupción se extiende centrífugamente partiendo de la axila, y puede generalizarse y hacerse bilateral. A pesar de la diseminación, las pápulas permanecen asimétricas con marcada invasión del sitio original afectado.

Después de la primera semana, las lesiones pueden convertirse en escarlatiniformes, morbiliformes o eczematoides.

A partir de la 3ra. semana, las lesiones rojo-rosadas desaparecen espontáneamente y queda solo una piel seca residual en la cuarta semana. La erupción regresa de forma espontánea entre 3 y 6 semanas en la mayor parte de los casos, aunque se han reportado raros casos con una duración de hasta 4 meses.

La mayoría de los casos son por otra parte asintomáticos y el 50 % presentan un prurito ligero o moderado. Adenopatías localizadas se pueden presentar en el área donde la erupción comienza. Algunos casos presentan fiebre, dolor de garganta, otitis, vómitos y diarreas durante o antes de que la erupción se manifieste.

CAUSA

La causa es desconocida, habiendo sido sugerida la causa viral sobre la base de la edad joven de aparición, su distribución estacional, el reporte de casos intrafamiliares y la presencia de fiebre y adenopatías.

Los estudios microbiológicos hasta este momento son negativos. La biopsia de piel no es específica.

Debido a la negatividad de los tests de laboratorio y de la biopsia de piel, el diagnóstico es puramente clínico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La distribución unilateral de las lesiones en piel la hace única dentro de las erupciones cutáneas.

Las afecciones eczematosas como la dermatitis de contacto y la dermatitis atópica pueden ser unilaterales, pero en ellas el prurito es mucho más intenso, las lesiones son húmedas y costrosas y además tienen buena respuesta a los esteroides tópicos.

Las lesiones morbiliformes de la EAP pueden imitar a la milaria, al síndrome de Gianotti-Crosi (SGC) o a la rubéola, pero difiere de su localización unilateral. La milaria típicamente se localiza en la cara, un área respetada por la EAP. El síndrome de GC se localiza también en la cara y extremidades y la rubéola es más generalizada y transitoria, frecuentemente las lesiones regresan en 24 a 48h.

El EAP también simula la *Pityriasis rosea*, pero esta suele presentarse en los niños mayores y se manifiesta frecuentemente por una lesión en forma de placa única característica, que anuncia la aparición de la erupción (lesión madre) y tiene lesiones simétricas que siguen los pliegues de la piel.

En resumen el exantema asimétrico periflexural del niño (EAP) se caracteriza por:

- Causa no conocida, posiblemente viral.
- Mayor frecuencia en la primavera.
- Predomina en el sexo femenino.
- La edad promedio es de 2 años.
- La progresión de las lesiones de piel es característica:
 - 1ra. semana: presencia una erupción papular eritematosa unilateral cerca de la axila.
 - 2da. semana: diseminación centrífuga, morbiliforme o eczematosa asimétrica.
 - 3ra. semana: la lesión regresa.
 - 4ta. semana: lesiones residuales de piel seca.
- Síntomas constitucionales variables: fiebre, adenopatías, prurito, rinofaringitis, otitis, vómitos y diarreas.
- Resolución espontánea en 36 semanas.
- Biopsia de piel inespecífica.
- No tiene tratamiento etimológico, solo sintomático.

TRATAMIENTO

El tratamiento es sintomático. Los antibióticos y los esteroides tópicos no están indicados. Solamente es necesario el empleo de antihistamínicos para calmar el prurito.

Síndrome de Gianotti-Crosti (SG-C). El síndrome de G-C fue descrito por *Gianotti* en Italia en 1955. Después describió una asociación entre el síndrome y la infección por el virus de la hepatitis B. Consideró dicha asociación como el verdadero SG-C también llamado *Acrodermatitis papular* del niño.

Casos similares se reportaron posteriormente producidos por otros virus y fueron considerados como síndromes papulo/vesicular acrolocalizado, pues se pensaba que diferían clínicamente del SG-C. Actualmente se considera que todos estos casos deben ser incluidos dentro del SG-C.

El SG-C es típicamente una enfermedad del niño pequeño. *Caputo y col.* revisaron 300 casos y encontraron que la edad promedio de inicio fue de 12 años con un rango entre los 6 meses y 14 años, que era más frecuente en varones y se manifestaba sobre todo en la primavera y al principio del verano.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Su comienzo se caracteriza por la aparición de pápulas monomórficas planas de 2 a 5 mm de color rojo o rojo pardas, también en ocasiones pueden presentar un color muy parecido a la carne o presentar un patrón papulo-vesicular. Raramente pueden adoptar un patrón purpúrico o edematoso de las extremidades inferiores.

Las lesiones papulosas se distribuyen simétricamente en la cara, región glútea y en las superficies de extensión de la extremidades (especialmente en las mejillas, orejas, codos y rodillas). La erupción típicamente comienza en los miembros inferiores y la región glútea, extendiéndose hacia arriba (cara) dentro de la primera semana. Las superficies de flexión de las extremidades y el tronco son usualmente respetadas. En ocasiones, la erupción es más diseminada, pero permanece densa en la superficie de extensión. Algunas lesiones pueden demostrar el fenómeno de Koebner (acentuación en las áreas de trauma), precozmente en el curso de la erupción.

Las lesiones regresan espontáneamente en 3 ó 4 semanas con una descamación residual, pero pueden persistir tanto como 2 meses. El prurito es poco frecuente.

Síntomas constitucionales. Son variados y pueden acompañar al SG-C. Los más frecuentes son síntomas virales no específicos como: fiebre, tos, rinitis y otros síntomas del aparato respiratorio superior que preceden a la erupción frecuentemente (80 %). Adenopatías axilares e inguinales están presentes en el 50 % de los casos, pero la esplenomegalia es mucho más rara. La hepatomegalia está presente en los casos asociados con el virus de la hepatitis B.

La asociación del SG-C con el virus de la hepatitis B es marcada en Italia y Japón, principalmente

por el subtipo ayw, menos frecuente por los subtipos adw o adr.

Varios virus, bacterias e inmunizaciones han sido implicados en la causa del SG-C (Cuadro 113.17).

Cuadro 113.17. Asociaciones causales del síndrome de Gianotti-Crosti.

<p>Virus:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Adenovirus. ● Coxsackie. ● CMV. ● ECHO. ● Enterovirus. ● VEB. ● Hepatitis A, B, C. ● VIH. ● Parainfluenza. ● Parvovirus B19. ● Poliovirus. ● VSR. ● Rotavirus. ● Rubéola. <p>Bacterias:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Streptococcus grupo A α hemolítico. ● <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> (con VIH) <p>Inmunizaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Difteria. ● Influenza. ● Pertussis. ● Poliomiелitis. ● Tétanos. ● Vaccinia.

Los hallazgos del laboratorio solamente son útiles en aquellos pacientes donde se sospeche que la infección es por el VHB, que presentaran un aumento en los niveles de las enzimas hepáticas y en aquellos casos asociados con fiebre, adenopatías y dolor de garganta, en los que se debe indicar estudios para descartar la infección por el EBV.

La biopsia hepática muestra signos no específicos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico es clínico y se basa en la apariencia y distribución de las lesiones.

Cuando la lesión es purpúrica puede, en ocasiones, confundirse con el síndrome de Schonlein-Henoch; sin embargo, en estos casos, la púrpura no se localiza en la cara y en los miembros superiores y suelen presentar síntomas y signos digestivos, renales y articulares.

Las erupciones liquenoides pueden recordar el SG-C. Las lesiones liquenoides de las erupciones por drogas tienden a presentarse en zonas expuestas al sol, son muy raras en las regiones glúteas y estarán presentes hasta que se suspenda el medicamento.

La *Pityriasis lichenoides et. Varioliformis acuta* (PLEVA), se caracteriza por agrupaciones recurrentes de lesiones costrosas en semanas o meses, todo lo contrario del SG-C cuyas lesiones no son costrosas y regresan en un mes sin recurrencias.

Resumen del síndrome de Gianotti-Crosti:

- La causa es viral o secuela de la vacunación.
- La edad promedio de inicio es a los 2 años.
- Ligero predominio en varones.
- La erupción de la piel se caracteriza por: pápulas, aplanadas de color rojo-purpúrico o papulovesiculosas. Simétricas en la cara, región glútea y en las zonas de extensión de los codos y rodillas.
- Regresión espontánea entre 3 y 4 semanas
- La biopsia no es específica.
- Evaluar para determinar la causa.
- Tratamiento sintomático.

TRATAMIENTO

Es sintomático. En presencia de prurito indicar antihistamínicos, pero no mejoran ni acortan las lesiones. Los esteroides tópicos en ocasiones exacerban las lesiones.

Síndrome papular-purpúrico de guantes y medias. También conocido como síndrome petequial guantes y medias, fue descrito en 1990 por *Harms y col.* Ellos reportan un grupo de pacientes con una erupción purpúrica, petequial, eritematosa de aparición brusca y que regresa espontáneamente.

CAUSA

Muchos casos del síndrome se piensa que están asociados con el parvovirus B19. La seroconversión del parvovirus puede ser demostrada por un aumento en los niveles de los anticuerpos IgM e IgG, por el método de ELISA, pero estos cambios se presentan tarde, una semana o más después de la aparición de la erupción. Una detección más precoz puede conseguirse con el método del PCR por la identificación del ADN del parvovirus B19.

El parvovirus B19 es conocido como asociado a otras condiciones que incluyen: eritema infeccioso, crisis aplásica transitoria (en aquellos con anemia hemolítica), anemia crónica (en pacientes inmunodeprimidos), *hydrops fetalis*, artropatía y púrpuras incluyendo casos de la púrpura de Henoch-Schonlein.

El parvovirus B19 puede no ser la única causa del síndrome papular-purpúrico de guantes y medias. También ha sido reportada su asociación con el virus coxsackie B6, y en la coinfección con el herpesvirus-7.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se presenta en niños y adultos jóvenes (9 a 45 años), aunque el síndrome ha sido reportado en niños de 22 meses. El síndrome es más frecuente en primavera y en verano, se presenta con igual frecuencia en varones y hembras. Los niños caucasianos tienen una predilección por este síndrome.

El cuadro clínico de presentación se caracteriza por la aparición brusca de una tumefacción y enrojecimiento progresivo de las manos y pies, que frecuentemente se acompaña de prurito o dolorimiento. El enrojecimiento es estrictamente simétrico. La erupción progresa a numerosas petequias confluentes en las superficies palmoplantar y dorsal de las manos y pies en los primeros días de la enfermedad. Una característica de este síndrome es la presencia de una definida demarcación de las lesiones en los tobillos y las muñecas de mucho valor para el diagnóstico. Frecuentemente, las lesiones purpúricas o petequiales aparecen también en el tronco, extremidades (especialmente en la parte interna), ingle, genitales y cara.

Un enantema característico (erosiones, vesículas, petequias, enrojecimiento difuso, edemas o aftas) puede presentarse en la mucosa oral que incluye la lengua, labios y paladar.

Las lesiones cutáneas regresan espontáneamente en una o dos semanas con solamente la presencia de una fina descamación residual de las áreas afectadas.

Síntomas sistémicos asociados. Están ocasionalmente presentes tanto antes como durante la erupción. Estos son: adenopatías, fiebre transitoria (hasta 39°C), dolor de garganta, mialgias, anorexia, diarreas, malestar y síntomas respiratorios altos.

EXÁMENES DE LABORATORIO

Los resultados son variables, con tendencia a ser moderados y transitorios. Los resultados más comunes son: leucopenia, trombocitopenia, anemia y aumento de los niveles de la enzima aspartato aminotransferasa (AST).

Los hallazgos de la biopsia de piel son inespecíficos: infiltrado linfocítico perivascular intersticial. No se han reportado evidencias de vasculitis.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

El curso clínico es moderado y autolimitado. Todos los síntomas y signos regresan espontáneamente entre 1 a 2 semanas. No han sido reportadas recurrencias.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe diferenciarse del eritema acral. Este último se asocia a la quimioterapia y tiende a localizarse en las regiones palmoplantares y no a las superficies dorsales y no presentan petequias.

El eritema multiforme puede también producir lesiones palmoplantares, pero las lesiones son máculas eritematosas con un centro obscuro y están más ampliamente distribuidas. Existe el antecedente de una infección previa por el herpes virus simple.

También debe diferenciarse del síndrome de Kawasaki, que típicamente afecta a niños más pequeños y las lesiones de la piel no presentan zona de blanqueo, como ocurre en el síndrome de guantes y medias. La presencia de conjuntivitis, eritema de la mucosa y fiebre alta prolongada son características del síndrome de Kawasaki.

La meningococcemia presenta un cuadro mucho más grave con síntomas de shock, las lesiones de la piel son más generalizadas y de color gris purpúrico.

TRATAMIENTO

Puramente sintomático.

Es importante conocer que la respuesta inmune en el eritema tóxico al parvovirus B19 es diferente a la respuesta de este síndrome. En el primero, la erupción aparece después de la respuesta inmune (IgG-IgM) y la desaparición de la viremia. El niño afectado, por tanto, no es contagioso y no necesita aislamiento. En contraste, en este síndrome las lesiones cutáneas aparecen antes de la respuesta inmune (el paciente al inicio de la erupción es seronegativo para el parvovirus B19). Debido a que la eliminación del virus puede estar presente, deben tomarse medidas de precaución adecuadas hasta que aparezcan los anticuerpos IgM.

Complejo STAR. Los síntomas de este complejo comprenden: sensación de dolor en la garganta, temperatura elevada, artritis y rash cutáneo. No se trata de una enfermedad específica con una causa específica. Se trata de un grupo de síntomas presentes en varias afecciones con variada causa. Muchas de ellas son provocadas por virus y son autolimitadas, pero es muy importante distinguirlas de los complejos de STAR de las infecciones crónicas, como es el caso de la artritis juvenil idiopática (AJI).

CAUSA

El complejo STAR puede presentarse en asociación con varias infecciones virales:

- Adenovirus.
- Coxsackievirus.
- ECHO.

- VEB.
- Hepatitis B.
- Parvovirus B19.*
- Rubéola.*

* Son los virus más frecuentemente aislados.

Es importante destacar que síntomas del complejo STAR como la fiebre y los dolores articulares pueden persistir por semanas y meses, aún cuando la causa sea viral. Tener cuidado en considerar a estos niños como portadores de una AJI.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Este complejo se presenta en los pacientes entre 3 y 45 años; es más frecuente entre enero y marzo.

La fiebre se caracteriza por varios picos febriles, a veces hasta 41°C durante el día. Un malestar en la garganta o una faringitis no exudativa ocurre intermitentemente en un período de 1 a 102 días. El cultivo para el estreptococo es negativo en todos los casos.

La artritis tiende a ser migratoria y poliarticular, afecta preferentemente las rodillas, codos y articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales de las manos. La intensidad del dolor individual puede ser moderado o severo y dura horas o días.

Todos los niños presentan un prurito recurrente, rash urticariano que dura minutos u horas. Esta erupción se presenta preferentemente en el tronco y las regiones proximales de las articulaciones. Algunos pacientes presentan un eritema similar al multiforme y algunos presentan una tumefacción facial o lesiones que simulan el eritema marginado.

LABORATORIO

El 50 % de los pacientes presentan una anemia normocítica y un título bajo (1:160 o menos) de anticuerpos antinucleares positivos (ANA). También se reporta leucocitosis y, en raras ocasiones, se presenta una reacción leucemoide, sobre todo en los casos severos.

La biopsia no es específica, pero muestra signos consistentes con urticaria.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es importante establecer el diagnóstico diferencial con la AJI. En general la AJI tiene un curso más crónico de artritis simétrica sobre todo de las grandes articulaciones. La erupción en la AJI se caracteriza por la aparición de pápulas rojo-rosadas en el tronco y frecuentemente presentan un título elevado de ANA (mayor de 1:160).

TRATAMIENTO

El tratamiento del complejo STAR asociado con las infecciones virales es puramente sintomático. Muchos

pacientes responden favorablemente a la administración de antiinflamatorios no esteroideos en caso de fiebre y dolor articular. Se pueden usar antihistamínicos para combatir el prurito. Los antibióticos no son efectivos. El metotrexate ha sido empleado en algunos pacientes con algún beneficio, sobretodo en los casos de artritis severas y prolongadas.

Pityriasis rosea. Aunque se trata de una erupción con características clínicas conocidas, ella continúa siendo causa de grandes dilemas diagnósticos. Suele identificarse por medio de las placas escamosas de forma oval rosadas que se ubican a lo largo de las líneas de tensión de la piel siguiendo un patrón similar a un árbol de Navidad, lesiones que son precedidas por la lesión cutánea conocida como lesión madre (se trata de una placa de gran tamaño que actúa como el heraldo o anuncio de las lesiones).

Esta es la forma de presentación clásica, pero existen muchas variantes de la PR en relación con el patrón de la lesión cutánea, lo que hace que sea más difícil reconocerla (Cuadro 113.18).

Cuadro 113.18. Presentaciones atípicas de la *Pityriasis rosea*.

Lesiones:
• Similares al eritema multiforme.
• Dermatitis exfoliativa.
• Purpúreas o hemorrágicas.
• Papulares o liquenoides.
• Pityriasis gigante.
• Urticarianas.
• Vesiculares, pustulares o bulosas.
Patrones:
• Inverso.
• Localizado.
• Unilateral.

La PR típicamente afecta a las personas entre 10 y 35 años aunque se han reportado casos en niños menores de 1 año y en adultos mayores de 80 años, es menos frecuente durante el verano. Solo el 5 % presentan síntomas prodrómicos dados por malestar general, cefalea, fiebre y síntomas digestivos. El 80 % de los casos presentan la lesión madre, que anuncia la llegada del patrón y este se presenta con igual porcentaje. El 5 % puede presentar más de una lesión madre.

La placa típica que anuncia la aparición de la erupción se caracteriza por una placa única, rosada escamosa localizada en el tronco como sitio preferencial, seguido por el cuello o las extremidades. Es frecuentemente de forma anular y puede preceder a la erupción generalizada por días o semanas; en estos casos es posible su confusión con la tiña corporis o el eczema nummular.

La erupción típica de la PR consiste de múltiples placas delgadas de un tamaño promedio de 1 cm ovals, ligeramente escamosas, rosadas localizadas en el tronco, regiones proximales de las extremidades y ocasionalmente en el cuello y la cara. Las lesiones típicamente siguen las líneas de tensión de la piel con un patrón de forma parecida a un árbol de Navidad, mejor observado en el tronco. Este patrón puede variar considerablemente.

Uno de los patrones de presentación que puede confundir el diagnóstico es la llamada PR inversa. En estos casos, la lesión aparece en la cara y en las extremidades (sitios de exposición al sol), localizaciones que son respetadas en las formas típicas de la PR. También las lesiones cutáneas en la PR inversa son más papulosas y pueden confundirse con el síndrome de G-C que tiene una distribución similar. En ocasiones, la erupción puede localizarse en un hemicuerpo similar a lo que ocurre en la EAP. Otras veces la lesión se limita a cara, cuello y hombros.

En algunos adultos la PR se expresa por unas pocas placas grandes localizadas y persistentes. Esta variante es referida con Pityriasis circinata et marginata de Vidal.

La variante papular tiende a presentarse en los niños, embarazadas y en pacientes con una piel oscura. En estos casos, la lesión clásica (más de una) está mezclada con pápulas pequeñas borrosas de color rosado-carmelita.

Algunas veces, la erupción se presenta en forma purpúrea o hemorrágica que es importante identificarla para no confundirla con una afección hematológica. La lesión comienza como una mácula plana de color púrpuro-amarillenta o presentarse como petequias similares a la de la púrpura pigmentoide (una capilaritis benigna que típicamente afecta las extremidades inferiores).

La PR bulosa o vesicular se presenta en los lactantes y niños pequeños. Las lesiones recuerdan las pequeñas ampollas que aparecen a lo largo de los dedos de pies y manos en el eczema dishidrótico. Estas lesiones pueden preceder a las lesiones clásicas o pueden presentarse simultáneamente.

Raramente la PR se puede presentar con lesiones urticarianas, lesiones similares al eritema multiforme, o en forma de placas gigantes localizadas en el tronco (PR gigante). En casos excepcionales las placas pueden coalescer y crear una dermatitis exfoliativa.

Las lesiones orales y los cambios en las uñas pueden presentarse, pero son muy raras (9 %). Las lesiones orales varían: petequiales, hemorrágicas o erosiones son las más comunes, seguidas por máculas o placas rojizas. Cambios distróficos en las uñas se pueden presentar.

CAUSA

La PR ha sido recientemente ligada a la infección por el HV-7.

EXÁMENES DE LABORATORIO

Pueden ayudar al diagnóstico. Un test de hidróxido de potasio (en las escamas) elimina el diagnóstico de tña corporis. Los estudios serológicos son de utilidad en caso de sospecha de sífilis secundaria. La biopsia de piel puede ayudar a identificar la variante purpúrica.

Una historia de ingestión de medicamentos es muy útil para diferenciarla de la erupción por drogas.

PRONÓSTICO

La PR es autolimitada y típicamente cura entre 4 y 8 semanas. En aquellos casos con una duración mayor deben ser considerados otros diagnósticos.

Muchos casos de PR son asintomáticos, pero en algunos se presenta moderado prurito.

No es necesario tratamiento alguno, aunque los rayos ultravioleta (fototerapia o luz solar) usados precozmente pueden reducir y mejorar el prurito.

Mononucleosis infecciosa. Aunque la mononucleosis se manifiesta con su tríada característica de fiebre, angina y linfoadenopatías (preferentemente en los adolescentes y adultos jóvenes), su presentación en los niños más jóvenes es bien diferente, por lo que pueden ocurrir dificultades con el diagnóstico.

La infección clásica está asociada al VEB, pero síntomas idénticos pueden manifestarse en presencia de infecciones por el CMV u otros (Cuadro 113.19).

Cuadro 113.19. Síndrome mononucleósido (causa).

- Adenovirus.
- CMV+
- VEB+
- VHA.
- Grupo A streptococco.
- VIH.
- Influenza A y B.
- Rubéola.
- *Toxoplasma gondii*.
- HV-6.
- *Corynebacterium diphtheriae*.

La MÍ por el VEB ocurre en todas las edades, pero es más frecuente entre los 15 y 25 años. La infección por el CMV es más común en los menores de 4 años.

La hepatoesplenomegalia, la obstrucción respiratoria alta y el rash cutáneo son más frecuentes en la infección por el CMV, pero las adenopatías cervicales y la faringitis membranosa se presentan principalmente en la infección por el VEB.

La infección por el VEB comienza con unos prodromos no específicos como son: cefalea, fiebre que puede llegar a 40°C, fatiga y malestar general.

La fiebre puede durar hasta 2 semanas, la faringoamigdalitis en el 30 % de los pacientes es exudativa y puede acompañarse de petequias en el velo del paladar. En un estudio realizado por *Eanzel y col.* (en 109 niños admitidos en el hospital por infecciones clásicas por el VEB), la tercera parte fueron menores de 10 años, los que presentaron faringoamigdalitis severa, el 50 % presentaron obstrucción respiratoria de las vías aéreas moderadas o severas y la edad promedio fue de 8 años.

Solo entre el 5 y el 15 % presentaron una erupción no específica, que pudo manifestarse en forma de petequias, urticaria o maculopápulas. Algunos desarrollan una erupción papular de color rojizo con prurito después de la administración de ampicilina. Es importante conocer que no se trata de una reacción alérgica al medicamento. El íctero y el edema de los párpados ocurren ocasionalmente.

Debido a que el 100 % de los casos presentan esplenomegalia en el ultrasonido es recomendable que los niños eviten el contacto deportivo físico, por lo menos durante 30 días a partir del inicio de la sintomatología para prevenir la ruptura del bazo, que se puede producir raramente de forma espontánea.

El diagnóstico diferencial con la faringitis estreptococcica debe recordarse, ya que algunos niños son portadores crónicos de los estreptococos. Un cultivo positivo de la bacteria no elimina la posibilidad de MÍ y los estudios de los anticuerpos deben ser repetidos si los síntomas persisten.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE UNA ERUPCIÓN POR DROGAS Y UNA ERUPCIÓN VIRAL

Este diagnóstico diferencial no resulta siempre fácil de realizar. Debe investigarse no solamente la ingestión de drogas, sino también la administración reciente de vacunas, vitaminas o productos homeopáticos. Los medicamentos más frecuentemente asociados son: los antibióticos, las drogas antiinflamatorias no esteroideas y los anticonvulsivantes.

Un conocimiento bien exacto del tiempo de cada medicamento relacionado con el inicio de la erupción puede ser muy útil. La ingestión del medicamento después del inicio de la erupción es muy importante de determinar y lo más probable es que no estén relacionados.

La erupción por drogas se presenta durante la 1ra. o 2da. semana después de administrar el medicamento, pero en ocasiones se puede presentar después de la administración de una pequeña dosis o durante los 3 primeros meses de tratamiento.

Los síntomas y signos asociados, así como la historia de contactos en la escuela o en el hogar es de gran utilidad. La presencia de fiebre, malestar, prurito y artralgias puede ocurrir en ambas condiciones.

La falta de síntomas como el prurito y la presencia de síntomas específicos como el dolor de la garganta pueden indicar o sugerir una infección viral. Es importante destacar que una erupción viral y una erupción por drogas pueden ocurrir simultáneamente, pues muchas de estas drogas se utilizan durante una infección aguda. Es importante preguntar en estos casos si la erupción empeora o cambia después de la administración de estos medicamentos.

La atención del comienzo y el patrón de la erupción de la piel son muy importantes. En general, la erupción por drogas tiende a ser simétrica y generalizada, pero no tienen patrones típicos.

Una erupción morbiliforme (similar a la del sarampión) producida por drogas puede confundirse con una erupción viral. La erupción comienza en el tronco y se extiende a las extremidades. También pueden presentarse lesiones de vasculitis y de urticaria que tienden a generalizarse.

Típicamente las erupciones virales son rosadas o de color salmón, mientras que las de la erupción por drogas son rojo brillantes. Las lesiones en el síndrome de G-C, en la APE y en la PR tienen un patrón característico.

Virus del oeste del Nilo

A los virus transmitidos por artrópodos (*Arbovirus*) pertenecen las siguientes familias:

- *Bunyaviridae*.
- *Togaviridae*.
- *Flaviviridae*.
- *Reoviridae*.
- *Rhabdoviridae*.

El virus del oeste del Nilo (VON) es un miembro de la familia de los *Flaviviridae* que incluye además:

- Virus de la encefalitis de St. Louis.
- Virus Kunjin.
- Virus de la fiebre amarilla.
- Virus del dengue.
- Virus de la encefalitis japonesa.

El VON es el agente causal de la encefalitis y la fiebre del oeste del Nilo y tiene una amplia distribución en África, oeste y medioeste de Asia y han sido reportados brotes en Europa, Suráfrica e Israel, y recientemente en 1999, se reportaron los primeros brotes en América, en la ciudad de New York.

Los pájaros salvajes o los domésticos son los principales hospederos amplificadores y los mosquitos *Ornithophilic* de la especie *Culex* (*C. pipiens* y el *C. perexiguus*) los mayores vectores.

El VON se aisló por primera vez al oeste del Nilo, distrito de Uganda en 1937. Es un ARN virus con una cápsida con una simple cadena de aproximadamente 1 200 nucleótidos. Este virus, cuando madura la proteína prM por medio de una proteasa, se convierte en proteína M y se incorpora al virión maduro. El genoma también codifica proteínas no estructurales (NS1, NS2, NS2a, NS3, NS4, NS4a, NS4b, y NS5), que interviene en la maquinaria de replicación del virus.

El VON es miembro del serocomplejo EJ (encefalitis japonesa) que contiene un número de virus también asociados en la causa de la encefalitis humana: la encefalitis de St Louis, la encefalitis del valle de Murray y el Kunjin (un sub-tipo del VON). Todos estos virus están relacionados antigénicamente con reacciones serológicas cruzadas.

EPIDEMIOLOGÍA

Entre 1999 y 2001, el VON fue asociado con 149 casos de enfermedad neurológica en los humanos (encefalitis-meningitis), en 814 casos de encefalitis equina y en 11 932 pájaros muertos en Estados Unidos. No todos los pájaros fallecen, un grupo importante de ellos superviven a la infección natural y desarrollan inmunidad natural.

El virus se ha aislado además, en la leche materna por la madre infectada, en los trasplantes de órganos o tejidos, en los trabajadores de hospitales y laboratorios por exposición percutánea, por vía transplacentaria intraútero con defectos al nacimiento (coriorretinitis, toma marcada del SNC) y por las transfusiones de sangre. También el VON puede ser transmitido por vía oral y contacto directo entre los pájaros.

El VON es mantenido como una cadena de transmisión enzootia entre los mosquitos *Culex* y los pájaros salvajes. La supervigilancia de los pájaros muertos es un método sensitivo para identificar precozmente la actividad del virus. El empleo de centinelas (animales y pájaros fallecidos) es un método bien establecido en la supervisión de los arbovirus y algunas veces detecta actividad viral durante períodos cuando no se detecta actividad en los mosquitos.

Los virus transmitidos por los artrópodos infectan vectores después de la ingestión de sangre de un vertebrado virémico. El vector desarrolla una infección sistémica crónica cuando el virus ingresa en el aparato digestivo y se disemina, llegando a las glándulas salivales durante un período referido como incubación extrínseca y que dura de 1 a 3 semanas en los mosquitos. En este momento, el artrópodo es un componente para continuar la cadena de transmisión, infectando a otro

vertebrado que presente viremia transitoria sin enfermedad. El virus se mantiene por medio de la transmisión biológica entre un hospedero vertebrado susceptible y un artrópodo chupador de sangre. Los humanos no contribuyen al ciclo de vida. No existe transmisión de persona a persona.

PATOGENIA

Se sugiere que la infección del SNC tiene 3 características:

- Neuroinvasividad (habilidad para penetrar en el SNC).
- Neurotropismo (habilidad para infectar las células neurales).
- Neurovirulencia (habilidad para causar enfermedad neurológica).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones por el VON son asintomáticas, el 20 % de los infectados desarrollan una enfermedad febril autolimitada llamada Fiebre del Oeste del Nilo y el 1 % desarrolla enfermedades neuroinvasivas como: meningitis aséptica, encefalitis y la parálisis flácida. Estas formas severas son más frecuentes en los niños y los ancianos.

La meningoencefalitis se presenta en el 60 % de las infecciones por el VON, sus síntomas y signos principales son: cefalea severa, fiebre alta, rigidez de nuca, estupor, desorientación, temblores, convulsiones, debilidad muscular, parálisis y coma. El LCR presenta pleocitosis prolongada con linfocitosis (generalmente <200 células/mL); se identifican linfocitos o monocitos reactivos anormales incluyendo células like plasmaceles, aumento de las proteínas y glucosa normal.

La MRI es más útil que la CT en identificar las lesiones del SNC, leptomeninges y zonas periventriculares.

La mortalidad hospitalaria varía entre 4 y 14 %, es un factor de riesgo la edad avanzada. Los mayores de 75 años son 9 veces más propensos a morir que las personas jóvenes. Otros factores de riesgo son la diabetes mellitus y los inmunosupresores.

El síndrome de la fiebre del oeste del Nilo causado por el VON difiere de muchos otros por la frecuente aparición de un rash maculopapuloso concentrado en el tronco, transitorio y con linfadenopatías. La cefalea, el dolor ocular y de la garganta, náuseas, vómitos y artralgias (no artritis) son frecuentes. La fase aguda de la enfermedad se resuelve en varios días, pero en ocasiones, la fatiga, el malestar y la debilidad general pueden durar semanas.

El virus ha sido implicado en una necrosis fatal severa hepática en África.

La parálisis flácida aguda, causada por la acción del virus en las astas anteriores de la médula es similar a las parálisis flácidas de la poliomielitis (síntomas y signos).

Se han descrito casos en pacientes VIH positivos con conteos de CD4 de menos de 200 células por mL, por medio de la identificación de anticuerpos IgM del VON.

DIAGNÓSTICO

Se utilizan los siguientes: La histopatológica, la microscopía electrónica, la inmunohistoquímica y el PCR. Los test serológicos en el LCR. Sueros pareados y el aislamiento del virus. La identificación de la IgM específica en el suero y en el LCR es confirmativa y su presencia en el suero es una evidencia presuntiva de reciente infección aguda del SNC.

Un aumento de más de 4 veces de la IgG de los valores de la primera muestra también define el caso como confirmado y un título elevado como presuntivo. El PCR puede detectar varios arbovirus. No se usa de rutina.

TRATAMIENTO

No existe tratamiento antiviral específico. Es importante mantener medidas generales, monitoreo activo de las funciones vitales, soporte respiratorio, circulatorio y nutricional, pueden ser medidas salvadoras.

Virus sincitial respiratorio

El virus sincitial respiratorio (VSR) es el patógeno más importante y el responsable mayor de las infecciones del aparato respiratorio inferior en los lactantes y los preescolares en todo el mundo.

El VSR es una de las causas más frecuentes de falla respiratoria en los pacientes pediátricos. Puede presentarse con un amplio espectro de manifestaciones clínicas que recorre de la apnea a la obstrucción bronquial, a una enfermedad alveolar severa y finalmente al síndrome del distrés respiratorio agudo.

CAUSA

El VSR es un virus ubicuo perteneciente a la familia de los *Paramyxoviridae*, genus *Pneumovirus* tiene una sola cadena de ARN que se desarrolla en el citoplasma y que le falta la neuraminidasa y una hemoaglutinina. Se han identificado dos subtipos mayores (A y B) que frecuentemente circulan concurrentemente. La envoltura contiene dos glicoproteínas: la proteína G que une al virus a la célula y la proteína F que promueve su entrada en la célula. Tiene una heterogeneidad antigénica principalmente en la glicoproteína G.

EPIDEMIOLOGÍA

Todos los niños virtualmente están expuestos al VSR. Más del 80 % de los lactantes tienen su primera infección por este virus durante el primer año de vida.

La mayoría presentan una infección del aparato respiratorio superior y menos del 40 % presentan infecciones del aparato respiratorio inferior.

La transmisión se realiza preferentemente por contacto directo y/o estrecho con las secreciones contaminadas por el virus que pueden envolver las microgotas o fomites. El virus puede persistir en las superficies ambientales por muchas horas y en las manos por una hora como promedio. El personal del hospital puede infectarse por autoinoculación con las secreciones contaminadas.

Las infecciones nosocomiales en los pacientes inmunocomprometidos están asociadas a formas severas y fatales de la infección.

La infección inicial ocurre durante los dos primeros años de vida y este virus es el agente más común de las infecciones del aparato respiratorio inferior en los lactantes. Las reinfecciones son frecuentes durante la niñez.

El VSR frecuentemente produce epidemias anuales durante el invierno y al principio de la primavera y en los climas templados, e infecta a casi todos los niños durante los 3 primeros años de la vida.

El período de eliminación del virus por los portadores es usualmente de 3 a 8 días, pero en los niños pequeños puede llegar hasta 3 ó 4 semanas.

Se ha identificado un grupo con alto riesgo para presentar formas clínicas severas y mayor mortalidad. Este grupo incluye: lactantes menores de 6 semanas, exprematuros (menores de 37 semanas de gestación) previamente saludables, lactantes con enfermedad pulmonar previa (displasia broncopulmonar), cardiopatías congénitas y los niños inmunodeprimidos.

La mortalidad asociada al VSR es del 1 al 3 % en los pacientes hospitalizados y el período de incubación es de 2 a 8 días.

La transmisión de los anticuerpos de la madre al feto, cuando se realiza a altas concentraciones, tiene algunos efectos protectores. Esto explica la baja frecuencia de infecciones severas en las primeras 4 a 6 semanas de vida, excepto en los prematuros.

Todas las infecciones del VSR en el aparato respiratorio inferior tienen su mayor incidencia en los lactantes entre 2 y 7 meses, posteriormente disminuye. La bronquiolitís es poco frecuente después del primer año de vida. Los ataques de sibilancias agudas infecciosas después de esta edad se denominan: bronquitis con "wheezing" o bronquitis asmátiforme o simple ataque de asma.

Este virus es el responsable del 45 al 75 % de los casos de bronquiolitís, del 6 al 8 % de los casos de croup y del 15 al 20 % de las neumonías del niño mayor.

PATOGENIA/INMUNOLOGÍA

El VSR replica en las células del aparato respiratorio y produce cambios citopatológicos en el epitelio

bronquial. El resultado de la lesión celular se manifiesta por la fusión de las membranas de las células epiteliales con la producción de células gigantes multinucleadas llamadas sincitos. Además, hay una pérdida de los cilios, aumento en la producción de mucus por las células globlet (copa) e infiltrado de células mononucleares peribronquiolar. La infección severa se acompaña de necrosis del epitelio ciliar bronquiolar. La combinación de bridas necróticas en las vías aéreas y alteraciones en el mecanismo mucociliar lleva a la obstrucción bronquial. Todo esto se expresa en atrapamiento de aire, hiperinflación y parches de atelectasia.

INMUNOLOGÍA

Los efectos inmunomoduladores del VSR resultante de la lesión de las células epiteliales y endoteliales, activa los granulocitos, macrófagos y los monocitos. La activación de estas células libera mediadores proinflamatorios que pueden producir hiperrespuestas de las vías aéreas. El VSR es un potente inductor del interleukin II en los fibroblastos del pulmón. Esta citoquina induce directamente broncoespasmo y una hiperrespuesta de las vías aéreas. También promueve la diferenciación neuronal colinérgica y la producción de tachiquininas y péptidos pequeños similares en su estructura a la sustancia P, causando contracción de los músculos lisos, contribuyendo al broncoespasmo.

Otro factor que contribuye al aumento de la reactividad de las vías aéreas es el efecto directo del virus en los mastocitos, causando su degranulación con liberación de mediadores inflamatorios como: leucotrienos, histamina y la proteína catiónica eosinofílica.

Los valores séricos de la IgE están elevados, así como también del IL-4 y puede estimular la respuesta inmune el linfocito Th-2, y una deficiente respuesta Th-1.

Aproximadamente un tercio de los niños que desarrollan asma después de una infección respiratoria inferior por el VSR tienen valores elevados de IgE durante la infección por el virus. La bronquiolitís por el VSR predispone a un grupo de lactantes a desarrollar asma durante el primer año de vida. El 70 % de los niños que tienen títulos elevados de IgE en el momento agudo de la infección por el VSR, posteriormente desarrollarán asma. Este aumento de la IgE puede ser un indicador pronóstico de asma.

CONTROL NEURAL

El VSR también tiene un efecto en el control neural de las vías aéreas que puede producir broncoconstricción, alterando el delicado balance del control adrenérgico, colinérgico y el no-adrenérgico y el no-colinérgico de las vías aéreas.

La estimulación de los receptores colinérgicos aumenta la contractibilidad de los músculos lisos de las vías aéreas resultando en broncoconstricción, mientras que la estimulación adrenérgica estimula la relajación de los músculos lisos de las vías aéreas y por tanto, broncodilatación. El daño del epitelio bronquiolar por el VSR produce exposición de los nervios sensoriales. La activación de los nervios parasimpáticos puede inducir contracción de los músculos lisos y disparar un reflejo de broncoconstricción.

Los efectos del VSR sobre los alvéolos son menos conocidos, pero los clínicos están ahora más informados de un cuadro clínico que recuerda el síndrome del distrés respiratorio agudo. Esto se presenta en las formas más severas de la falla respiratoria asociada con la infección del aparato respiratorio inferior por el VSR y puede ser causado por una depleción del surfactante con marcada disfunción pulmonar. Se piensa que el virus dañe los neumocitos tipo-2 al nivel del alvéolo y por lo tanto reduce la producción del surfactante. Como la infección progresa y daña la membrana alveolocapilar, se pierde el surfactante al pasar al espacio intersticial y a la sangre. Estas alteraciones del surfactante traen como resultado un cuadro pulmonar que reduce la compliance pulmonar asociado al colapso alveolar y un cuadro clínico compatible con el síndrome de distrés respiratorio agudo.

Ha sido sugerido que la patogenia del VSR está relacionada con un imbalance en el tipo Th-1 y el Th-2. Las células Th-1 tienen un papel clave en inducir la inmunidad celular y se caracteriza por la producción de interleukin-2, interferón y el FNT α : Las células Th-2 inducen una respuesta de la inmunidad humoral y se caracteriza por la producción de IL-4, IL-5 y el IL-13. Estas citoquinas disminuyen la respuesta de las Th-1, activan los eosinófilos, basófilos y mastocitos e induce a los linfocitos B a producir IgE. Sin embargo, otros investigadores han encontrado resultados contradictorios hacia una respuesta del tipo Th-1 en los pacientes con wheezing e infección por el VSR.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fisiopatología de la infección por el VSR resulta de una variedad de presentaciones clínicas muy bien descritas. Las formas clínicas actuales son además de la bronquiolitis, la neumonía, la apnea, el síndrome del distrés respiratorio del adulto (SDRA) y el *shock*. Los pacientes pueden presentar algunos o todos los síntomas y signos de las enfermedades respiratorias, incluyendo taquipnea, tirajes, aleteo nasal, sibilancias y estertores. Otros pacientes no presentan síntomas de SDRA y se manifiestan por apnea.

Bronquiolitis. Es la forma clásica de presentación de la infección por el VSR, pero otros virus también la producen: metapneumovirus humano, influenza, parainfluenza y adenovirus. Su sospecha está basada en un número de criterios clínicos y epidemiológicos, siendo confirmada por medio de los test de diagnóstico rápido o el cultivo del virus. El cuadro clásico comprende: sibilancias, pulmones marcadamente expandidos y parches de atelectasia.

La frecuencia respiratoria cambia marcadamente en los niños sanos durante el primer año de vida. Los RN tienen un promedio aproximadamente de 50 respiraciones por minuto, a los 6 meses, 40 y 30 al año de edad. La taquipnea definida como una frecuencia respiratoria de 70 o más puede significar un riesgo de infecciones severas. La falta de taquipnea se correlaciona con la falta de bronquiólitis o de neumonía viral o bacteriana.

En las primeras semanas de vida, principalmente en los pretérminos, la infección puede producir mínimos signos respiratorios. La presencia de letargia, irritabilidad y rechazo a los alimentos, acompañado a veces con episodios de apnea pueden ser las manifestaciones clínicas mayores.

Muchos lactantes sanos que se infectan por el VSR no requieren hospitalización y los pocos que ingresan mejoran en pocos días con solo medidas de sostén y son dados de alta en menos de 5 días.

Las secuelas a largo plazo producidas por este virus son difíciles de evaluar. Algunos hechos sugieren que en subpoblaciones de niños infectados se desarrollan a largo plazo anomalías de la función pulmonar, que se pueden manifestar como sibilancias recurrentes. Esto puede reflejar una predisposición sobreañadida a la infección, relacionada con la enfermedad reactiva de las vías aéreas.

En los niños mayores y en los adultos, la infección se manifiesta por medio de una infección respiratoria superior, ocasionalmente con bronquiolitis. Exacerbaciones del asma u otras enfermedades respiratorias también son comunes.

Además de los hallazgos clínicos, en la radiografía del tórax (no es recomendada de rutina) se presentan signos clásicos como son: el 50 % de los casos ingresados presentan atrapamiento de aire e hiperinflación asociados con opacidades lineales perihiliares, con engrosamiento de la pared peribronquial. Se observan atelectasias en formas de parches o segmentos. Las áreas de consolidación indican enfermedad alveolar y neumonía. El examen radiológico puede ser normal.

Existen evidencias de la asociación de los virus con el asma aguda y/o exacerbaciones. Recientes estudios han demostrado que ellos solos no pueden explicar las variaciones de las exacerbaciones del asma en

los adultos. Estudios realizados en los niños demostraron que la sensibilización alérgica y la exposición a los antígenos actúan sinérgicamente con las infecciones virales.

Manifestaciones poco frecuentes serían: meningitis, mielitis, hemiplejias, disfunción miocárdica y miocarditis.

En los pacientes inmunocomprometidos la infección suele ser severa a cualquier edad con 50 % o mayor de mortalidad por neumonía. La infección por VSR no parece ser severa en los pacientes VIHpositivos.

Caracterización de la infección por el VSR.

- Tiene una distribución mundial con epidemias anuales.
- Infecta la mayoría de los niños menores de 2 años.
- Es el responsable de cerca del 70 % de los casos de bronquiolitis.
- Es causa de tos y catarro en niños mayores y en adultos.
- Causa preinfecciones a pesar de la presencia de anticuerpos séricos.
- El mismo serotipo reinfecta a los niños y a los adultos.
- Se asocia con wheezing por años después de la bronquiolitis.
- La reacción inmunológica es un factor importante en la patogenia de las manifestaciones clínicas de la infección y en su recuperación.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la bronquiolitis es clínico en la mayoría de los pacientes. Debe sospecharse la infección si se tiene en cuenta la estación del año, y la presencia de un brote epidémico típico. Otras características útiles serían: la edad del niño, (lactantes en los primeros meses de la vida) y la epidemiología familiar (resfriados en sus padres y hermanos).

Los exámenes de laboratorio de rutina dan muy poca información útil para el diagnóstico. La hipoxemia es frecuente y suele ser más marcada de lo que se sospecha por la clínica. Cuando es severa, se acompaña de hipercapnia y acidosis.

Los tests de diagnóstico rápido pueden hacer el diagnóstico causal rápido, en horas. La sensibilidad de estos tests está dentro de un rango de 53 a 96 % y la mayor parte de los casos entre 80 y 90 %. Es importante que las muestras obtenidas de las secreciones nasofaríngeas contengan células epiteliales, tanto para los cultivos como para los tests rápidos.

El cultivo del virus en las secreciones nasofaríngeas requiere entre 3 y 5 días, pero la sensibilidad y los resul-

tados varían con la experiencia de los laboratorios. Las pruebas serológicas son poco sensibles en los lactantes.

TRATAMIENTO

El tratamiento primario es sintomático e incluyen la hidratación, la oxigenoterapia que es de importancia primaria. Los pacientes hospitalizados deben ser mantenidos en una concentración de oxígeno de por lo menos del 95 %, húmedo, pero no en forma de nebulización, pues las partículas de agua pueden aumentar el broncoespasmo. Si es necesario, debe emplearse la ventilación mecánica asistida en las salas de terapia intensiva.

El tratamiento con ribavirin en aerosol es controvertido, su alto costo, sus resultados conflictivos y los efectos tóxicos potenciales cuando se emplea en forma de aerosol para el personal que lo administra, hacen que su empleo no sea recomendado. La decisión de administrar el ribavirin debe basarse en circunstancias clínicas particulares (pacientes con alto riesgo) y en la experiencia del médico que trata al paciente.

Corticosteroides. En los niños previamente sanos con infección por el VSR (bronquiolitis) los esteroides no son efectivos y por lo tanto, no deben usarse.

Broncodilatadores. Su uso es problemático, si no hay respuesta clínica deben suspenderse. Muchas veces son inefectivos. Resultados de metaanálisis indica que 1 de 4 niños tratados con broncodilatadores pudieran tener una mejoría clínica transitoria.

Los antibióticos no deben ser empleados, pues la coinfección es rara.

Alimentación. Debe evaluarse sus posibilidades de usar la vía oral para alimentarse o hidratarse. Los niños con bronquiolitis, aún aquellos que están clínicamente estables, están en riesgo transitorio de aspirar durante la alimentación oral. La aspiración puede complicar el cuadro clínico y el cuidado de la bronquiolitis, pues causa un deterioro rápido de los niños infectados por el VSR. El espesamiento de los alimentos (una cuchara de mesa de cereal de arroz por cada onza de la fórmula) parece ser un método simple y efectivo en prevenir la aspiración.

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VSR

En la actualidad, hay dos productos disponibles para la prevención de la infección por el VSR: la globulina inmune i.v. para el VSR (IGEV-VSR) preparada de donantes seleccionados con niveles altos de anticuerpos neutralizantes contra el VSR, y el palivizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado del ratón. Ambos están aprobados para la prevención de la infección por el VSR en niños menores de 24 meses con displasia

broncopulmonar o con una historia de parto prematuro (menos de 35 semanas de embarazo). No están aprobadas para el tratamiento de la infección por el VSR.

El lavado de las manos es la recomendación de más valor para prevenir la infección nosocomial.

Metapneumovirus humano (HMPV)

Es el primer miembro del nuevo genus *Metapneumovirus* (*Paramyxoviridae*, familia) que infecta a los humanos. El virus VSR es un genus separado dentro de la misma familia.

El HMPV ha sido recientemente identificado en la nasofaringe de niños y adultos con infecciones del aparato respiratorio superior e inferior en varias partes del mundo.

El cuadro clínico varía entre producir síntomas respiratorios moderados o ligeros a casos de bronquiolitis y neumonitis.

Sus principales características son:

- El HMPV es realmente un patógeno respiratorio con una conducta epidémica.
- Contribuye a la infecciones del aparato respiratorio inferior en los niños hospitalizados, aunque en menor proporción que el VSR.
- El cuadro clínico es similar al del VSR.
- Parece tener un patrón estacional diferente al VSR y la influenza.
- Las coinfecciones son frecuentes (26 %) y clínicamente similares a la infección simple y a las del VSR.
- Los niños menores de 2 años hospitalizados por infección del aparato respiratorio, los estudios virales han demostrado al VSR en primer lugar seguido del HMPV, adenovirus, parainfluenza, influenza y enterovirus en ese orden.

Dengue

Dengue es una enfermedad viral de carácter endémico-epidémico, transmitida por mosquitos del género *Aedes* -principalmente por *Aedes aegypti*- que constituye hoy la arbovirosis más importante al nivel mundial en términos de morbilidad, mortalidad y afectación económica, la cual puede expresarse como fiebre indiferenciada (frecuente en niños); fiebre del dengue o dengue clásico, con cefalea, gran malestar general, dolores osteomioarticulares con o sin exantema, leucopenia y algún tipo de sangrado (relativamente frecuente) en piel y mucosas; fiebre hemorrágica dengue (FHD), con trombocitopenia intensa, extravasación de plasma capaz de producir derrames serosos y en algunos pacientes choque hipovolémico, así como grandes hemorragias en aparato digestivo y otras localizaciones; existen tam-

bién las llamadas formas "atípicas" o formas "a predominio visceral" que resultan de la afectación particularmente intensa de un órgano o sistema: encefalopatía, miocardiopatía o hepatopatía por dengue, que sin ser frecuentes, cuando ocurren, pueden poner en riesgo la vida del paciente.

CAUSA

El complejo dengue consta de cuatro serotipos virales llamados dengue 1, 2, 3 y 4 que solamente son capaces de infectar al hombre y primates superiores si son introducidos por la picada del mosquito-vector. No existe, pues, transmisión por otra vía. Cualquiera de los cuatro serotipos puede producir las formas graves de la enfermedad, aunque los serotipos 2 y 3 han estado asociados a la mayor cantidad de casos graves y fallecidos. Los virus dengue son partículas esféricas de 40 a 50 nm de diámetro y simetría cúbica que pertenecen al género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae* y tienen genoma RNA envuelto en proteínas de la cápside (C), membrana (M) y envoltura (E), así como otras proteínas no estructurales (NS): NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5-3.

RESPUESTA INMUNOLÓGICA

Cuando el virus es introducido en la piel, la primera célula diana es la dendrítica presente en la epidermis, principalmente las células de Langerhans, que se activan y presentan el virus al linfocito T. De igual manera, los virus que invadieron la sangre son identificados por los monocitos y células endoteliales, que también cumplen la función presentadora. Los primeros linfocitos en activarse son los CD4 y posteriormente los CD8, con liberación de diversas linfoquinas. La posterior producción de inmunoglobulina M por parte de los linfocitos B alcanza niveles elevados a partir del 5to. al 7mo. día coincidiendo aproximadamente con la caída de la fiebre, por lo cual se considera que influye o determina la desaparición de la viremia, para mantenerse en niveles significativos durante dos y, a veces, hasta tres meses.

Durante la infección primaria, la inmunoglobulina G (IgG) alcanza niveles importantes a partir de 14 a 21 días y se mantiene elevada durante un largo período. Cuando el huésped es infectado por segunda vez (por otro serotipo viral), se produce una respuesta secundaria caracterizada por la elevación de inmunoglobulina G (respuesta anamnésica) desde la fase aguda. Durante la infección secundaria, la IgM demora más en aumentar en sangre que en la infección primaria, lo hace con menor intensidad y, en casos excepcionales, nunca se eleva.

La inmunidad que deja la infección por cada serotipo viral es duradera, probablemente de por vida y

se expresa por la presencia de anticuerpos (Ac) neutralizantes homotípicos. No existe inmunidad cruzada de serotipos, excepto durante las primeras semanas o meses después de la infección.

EPIDEMIOLOGÍA

Casi la mitad de la población mundial está en riesgo de sufrir esta infección por habitar en áreas tropicales y subtropicales, así como más de 400 millones de viajeros de Europa y Norteamérica que cada año cruzan las fronteras y regresan a sus países procedentes de Asia, África y América Latina. La prevalencia mundial del dengue se ha incrementado dramáticamente en los últimos años. Se calculan 50 millones de infecciones por año, medio millón de hospitalizados y más de 25 000 muertes. Alrededor de 100 países han reportado casos de dengue y/o dengue hemorrágico y más de 60 lo hacen regularmente todos los años. La enfermedad produce gran afectación social y económica, por lo cual la OMS la considera uno de principales problemas de salud de la humanidad.

Para que en una ciudad, región o país se produzca transmisión de la enfermedad tienen que estar presentes de forma simultánea: el virus, el vector y el huésped susceptible. El huésped cuando está infectado y se encuentra en fase de viremia (de 5 a 7 días) constituye el reservorio de la enfermedad. Todos los vectores conocidos que puedan transmitir los cuatro serotipos del virus del dengue pertenecen al género *Aedes*, de los cuales el *Aedes aegypti* es el más importante. Esta especie acompaña al ser humano dentro de la vivienda y en sus alrededores, pues la hembra prefiere la sangre humana (antropofilia) y pica principalmente durante el día a una o varias personas para procurar cada puesta de huevecillos, lo cual realiza en depósitos naturales o artificiales de agua relativamente limpia, hasta que se convierten en larvas, pupas y mosquitos adultos. La hembra infectante puede vivir hasta dos meses y picar varias veces al día. La otra especie de importancia epidemiológica es el *Aedes albopictus*, trasladado desde Asia hace dos décadas en neumáticos traídos a Estados Unidos y ahora presente en muchos países de la región de las Américas. Actualmente también infecta varios países de Europa.

¿Por qué el dengue es una enfermedad reemergente al nivel mundial?

Por el incremento inusitado del vector en las últimas décadas. Existen los llamados factores macrodeterminantes para explicar este incremento del dengue a escala mundial: de tipo climáticos - calentamiento global- y de tipo social, tales como el aumento de la pobla-

ción mundial, la tendencia a la urbanización desordenada, el incremento inusitado de los viajes internacionales y la pobreza expresada en problemas de vivienda, educación, abasto de agua, recolección de desechos sólidos y otros, así como la falta de programas nacionales e internacionales efectivos contra esta enfermedad y su vector. Actualmente el control del vector constituye la única estrategia para la prevención del dengue.

Carga de enfermedad

La carga de enfermedad expresada en DALYs (días perdidos por discapacidad) es de 0,42 / 1 000 habitantes, lo cual es semejante a la meningitis, el doble de la hepatitis y un tercio de la infección por HIV/SIDA. En el Sudeste Asiático y Pacífico Occidental las tasas de ataque llegan a 6 400 / 100 000 habitantes y allí los niños constituyen hasta el 95 % de los casos. En América, el número de casos ha aumentado progresivamente; ha rebasado el millón de notificaciones en 2002. En esta región, los adultos han sido tan o más afectados que los niños. Los efectos negativos a la economía están dados por el elevado costo del control de epidemias, el ausentismo laboral y escolar, así como las afectaciones indirectas a algunos países cuyos ingresos dependen del turismo, entre otros.

FISIOPATOLOGÍA

Cuando una persona tiene Ac subneutralizantes contra uno de los virus y es infectado por un virus dengue de otro serotipo, dicha infección sufre una amplificación dependiente de anticuerpos (ADA) que es condición favorecedora para desarrollar la forma grave de la enfermedad, según la teoría secuencial. No obstante, se han demostrado diferencias en la patogenicidad de las cepas virales, por lo cual se acepta que los factores del virus pueden ser también determinantes y no solamente los factores del huésped.

Los virus del dengue pueden tener acción directa contra hepatocitos y otras células del organismo, lo cual explica la gravedad de algunos pacientes aún durante la infección primaria, así como la inducción de apoptosis que determina muerte celular, con escasa o ausente reacción inflamatoria, en hígado, encéfalo, miocardio, riñón y otros órganos y tejidos.

La infección viral también induce apoptosis de linfocitos T en los primeros días de la infección, a veces con su destrucción masiva, lo cual puede influir en la aclaración del virus y contribuir indirectamente al aumento de la carga viral. Por tanto, la respuesta inmunológica del huésped puede ser protectora (curación) o patogénica

expresada por una "disregulación" que se caracteriza por una producción excesiva de citoquinas, cuya acción es capaz de producir extravasación de plasma y choque, así como cambio de la respuesta tipo TH1 a TH2 e inversión del índice CD4 / CD8, todo de tipo transitorio.

La trombocitopenia se produce por destrucción exagerada de plaquetas en sangre por un mecanismo inmunomediado. Los sangramientos durante el dengue no están en relación directa con la intensidad de la trombocitopenia, pues se producen por un conjunto de factores, incluidos los vasculares y algunas alteraciones de la coagulación causadas por reacción cruzada de anticuerpos antivirales contra el plasminógeno y otras proteínas, así como por un desbalance entre los mecanismos de la coagulación y los de la fibrinólisis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por dengue puede ser clínicamente inaparente y también puede causar una enfermedad de variada intensidad que incluye desde un síndrome febril indiferenciado hasta otras formas febriles asociadas a dolores en el cuerpo, con mayor o menor afectación del organismo, así como cuadros graves de choque y grandes hemorragias. Cada uno de los cuatro virus del dengue puede producir cualquier cuadro clínico del referido espectro.

Hasta ahora se ha aceptado que esta enfermedad tiene dos formas clínicas principales:

La fiebre del dengue (FD) y la fiebre hemorrágica dengue (FHD), a veces con síndrome de choque por dengue (FHD/SCD). La diferencia principal entre la FD y la FHD no son precisamente los sangramientos, sino la extravasación de plasma que sea clínicamente importante. Cada una de estas formas clínicas de dengue ha sido caracterizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Cuadros 113.20 y 113.21). No obstante, debe tenerse presente que DENGUE ES UNA SOLA ENFERMEDAD y cuando comienzan los síntomas no es posible conocer qué paciente va a tener una evolución complicada y desfavorable.

Cuadro 113.20. Caso clínico de fiebre por dengue

Un caso clínico de dengue se define como una persona con enfermedad febril aguda que dura de 2 a 7 días, con dos o más de los siguientes signos o síntomas:

- Cefalea y/o dolor retroorbitario.
- Mialgia y/o artralgia.
- Erupción cutánea.
- Manifestaciones hemorrágicas.
- Leucopenia.

Cuadro 113.21. Caso clínico de fiebre hemorrágica dengue (criterios de la OMS)

- Fiebre, o antecedente reciente de fiebre.
- Manifestación hemorrágica, evidenciada por al menos una de las siguientes:
 - Prueba del torniquete positivo.
 - Petequias, equimosis o púrpura.
 - Sangramientos en las mucosas, aparato gastrointestinal, sitio de inyección u otra.
- Trombocitopenia (menos de $100\,000 \times \text{mm}^3$)
- Extravasación de plasma por aumento de la permeabilidad vascular, manifestada por al menos uno de los siguientes elementos:
 - Disminución del 20 % o más del hematocrito después del tratamiento de reposición de volumen, por comparación con el nivel de base.
 - Hematocrito igual o superior al 20 % por encima del promedio para la edad y sexo, según la población que se considere.
 - Signos asociados a la extravasación de plasma: derrame pleural, ascitis o hipoproteinemia.

Secuencia de los signos clínicos para el diagnóstico de las formas clínicas del dengue.

Identificar la secuencia de las manifestaciones clínicas y de laboratorio es muy importante para diferenciar el dengue de otra enfermedad que pudiera tener semejantes alteraciones, pero en distinto orden de presentación (leptospirosis, meningococemia, influenza, sepsis, abdomen agudo y otras) y, además, constituye la única posibilidad de detectar precozmente el paciente de dengue que puede evolucionar o está ya evolucionando hacia la forma clínica grave de dengue hemorrágico y choque por dengue.

Generalmente, la primera manifestación clínica es la fiebre de intensidad variable, aunque puede ser antecedida por diversos pródromos. La fiebre con frecuencia es bifásica, y se asocia a cefalea y vómitos, así como a dolores en el cuerpo y marcada astenia, que es el cuadro de "dengue clásico" mejor llamado fiebre por dengue (FD). En los niños, es frecuente la fiebre como única manifestación clínica o asociada a síntomas digestivos. La fiebre puede durar de 2 a 7 días y asociarse a trastornos del gusto bastante característicos. Puede haber enrojecimiento de la faringe, aunque otros síntomas y signos del aparato respiratorio no son frecuentes ni importantes. Puede existir dolor abdominal discreto y diarreas, esto último más frecuente en los pacientes menores de 2 años y en los adultos.

En los primeros días, aparece exantema en un porcentaje variable de los pacientes; no se ha demostrado que el exantema sea un factor de pronóstico. En los niños,

desde el segundo día o a partir del tercer día pueden aparecer lesiones petequiales y sangrados espontáneos en mucosas (epistaxis, gingivorragia, vómitos con pequeñas cantidades de sangre). En los adultos, los sangrados espontáneos aparecen entre los días tercero y sexto, más frecuentemente.

Las manifestaciones referidas predominan al menos durante las primeras 48h de enfermedad y pueden extenderse durante algunos días más en la que pudiéramos considerar como la etapa febril de la enfermedad, durante la cual no es posible conocer si el paciente va a permanecer con síntomas y signos de dengue clásico todo el tiempo y va a evolucionar a la curación espontánea o si es apenas el comienzo de un dengue hemorrágico

Entre el 3 y 6 día para los niños, y entre el 4 y 6 día para los adultos (como período más frecuente, pero no exclusivo de los enfermos que evolucionan al dengue hemorrágico), la fiebre desciende, el dolor abdominal se hace intenso y mantenido, se constata derrame pleural o ascítico, los vómitos aumentan en frecuencia y comienza la etapa crítica de la enfermedad, por cuanto es el momento de mayor frecuencia de instalación del choque. También en esta etapa se hace evidente la hepatomegalia. La presencia de signos de alarma (Cuadro 113.22) anuncia el tránsito a esta etapa, particularmente el dolor abdominal intenso y mantenido y los vómitos frecuentes (Fig. 113.27).

El hematocrito comienza siendo normal y va ascendiendo a la vez que los estudios radiológicos de tórax o los de ultrasonografía abdominal muestran ascitis o derrame pleural derecho o bilateral (Cuadro 113.23). Habitualmente, la máxima elevación del hematocrito coincide con el choque, pero no siempre. El recuento plaquetario muestra un descenso progresivo hasta llegar a la cantidad más baja durante el día del choque, lo cual también debe tomarse como una asociación frecuente, pero no obligada, para después ascender rápidamente y normalizarse en pocos días. El choque se presenta con una frecuencia 4 ó 5 veces mayor en el momento de la caída de la fiebre o en las primeras 24h de la defervescencia que durante la etapa febril.

No tienen que estar presente, de inicio, todos los signos clínicos de choque. Basta constatar el estrechamiento de la tensión arterial (TA) diferencial o presión del pulso (diferencia de 20 mmHg o menos entre la TA máxima o sistólica y la mínima o diastólica), lo cual generalmente ha sido precedido por signos de inestabilidad hemodinámica (taquicardia, frialdad, llenado capilar enlentecido, entre otros). Por tanto, no es necesario esperar la hipotensión para diagnosticar choque. En el dengue hemorrágico, salvo excepción, lo más importante y peligroso no son las hemorragias, sino el choque. Puede haber choque y muerte con muy escasas hemorragias, o aún sin evidencias externas de sangrado.

Cuadro 113.22. Signos de alarma

<p>Clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal intenso o mantenido. • Vómitos muy frecuentes y abundantes. • Descenso brusco de la temperatura, hasta la hipotermia, con decaimiento excesivo y, a veces, lipotimia. • Irritabilidad, somnolencia, o ambos. <p>De laboratorio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematocrito en aumento progresivo. • Plaquetas en descenso progresivo.

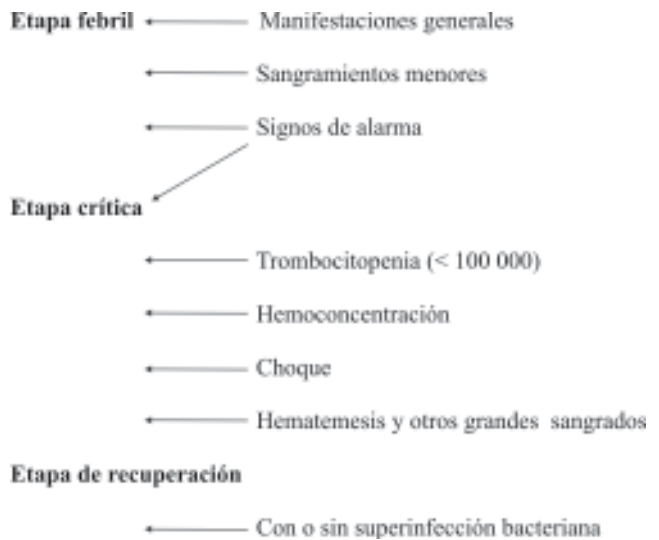


Fig. 113.27. Etapas críticas del dengue hemorrágico

Cuadro 113.23. Alteraciones diagnosticables por ultrasonido abdominal en casos de FHD

<ul style="list-style-type: none"> - Derrame pleural - Ascitis - Engrosamiento pared vesícula biliar - Hepatomegalia - Aumento del páncreas - Colección líquida pararenal y perirrenal
--

Los signos de choque, la mayoría de las veces tienen duración de algunas horas. Cuando el choque se hace prolongado o recurrente, o sea, se extiende en el tiempo más de 12 ó 24h -y excepcionalmente más de 48h-, se aprecian en el pulmón imágenes radiológicas de edema intersticial a veces semejando lesiones neumónicas. Más adelante puede instalarse un síndrome de dificultad respiratoria por edema pulmonar no cardiogénico, con ensombrecimiento del pronóstico.

Después de la etapa crítica, el enfermo pasa un tiempo variable en la etapa de recuperación que también requiere de la atención del equipo médico, pues durante este período es que debe eliminar fisiológicamente el exceso de líquidos que se había extravasado hasta normalizar todas sus funciones vitales; en el niño y el adulto sano esta diuresis aumentada es bien tolerada, pero hay que vigilar especialmente a cardiópatas, nefrópatas o personas ancianas. Debe vigilarse también una posible coinfección bacteriana, casi siempre pulmonar, así como la aparición del llamado exantema tardío (10 días y después). Algunos pacientes adultos se mantienen muchos días con astenia y algunos también refieren bradipsiquia durante semanas.

DATOS DE LABORATORIO E IMAGENOLOGÍA

El recuento leucocitario muestra la frecuente leucopenia, cuya fórmula diferencial hará evidente la neutropenia propia de la fase inicial de la enfermedad, algunas células en banda y linfocitos atípicos. El hematocrito y el recuento plaquetario serán los exámenes de laboratorio clínico indispensables en el dengue hemorrágico. Generalmente, se requiere de hematocritos y recuentos plaquetarios seriados.

El estudio del paciente debe completarse, según el cuadro clínico y las posibilidades del lugar, mediante la realización de coagulograma completo, eritrosedimentación, proteínas totales, ionograma, gasometría, urea, creatinina, transaminasas u otras enzimas en sangre que expresen citólisis hepática, así como medulograma.

Para el diagnóstico diferencial el médico -en determinados casos- puede requerir del hemocultivo, la gota gruesa, estudio del líquido cefalorraquídeo (citoquímico y bacteriológico) y otros. Los estudios radiológicos de tórax y el ultrasonido abdominal son muy útiles en el dengue hemorrágico (Cuadro 113.24), así como el electrocardiograma y el ecocardiograma.

Aunque no se considera diagnóstico de confirmación, la elevación de IgM específica de dengue, a partir del 6to. día de la enfermedad, contribuye al diagnóstico del caso clínico y a la vigilancia epidemiológica. Es el estudio serológico actualmente disponible más utilizado para diagnóstico de dengue y no debe indicarse antes del 5to. día o preferentemente a partir del 6to. día. No constituye, por tanto, una ayuda al médico de asistencia para decidir conductas, pues el paciente puede agravar a partir del 3to. ó 4to. día. No obstante, es importante indicar estos estudios serológicos, pues el resultado de laboratorio completa el trípo de diagnóstico junto con la clínica y la epidemiología. La IgG específica puede indicarse a partir de los 14 ó 21 días.

Cuadro 113.24. Criterios de laboratorio para la confirmación del diagnóstico

<p>Debe estar presente por lo menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aislamiento del virus del dengue del suero, el plasma, los leucocitos o las muestras de autopsia. - Comprobación de un aumento al cuádruplo de los títulos recíprocos de anticuerpos IgG o IgM contra uno o varios antígenos del virus del dengue en muestras séricas pareadas. - Demostración del antígeno del virus del dengue en tejidos de autopsia mediante pruebas de inmunoquímica o inmunofluorescencia o en muestras séricas mediante técnicas de inmunoensayo. - Detección de secuencias genómicas víricas en el tejido de la autopsia, el suero o las muestras de líquido cefalorraquídeo por reacción en cadena de la polimerasa (RCP).

TRATAMIENTO

Es incorrecto decir que el dengue y dengue hemorrágico no tienen tratamiento. La carencia de una droga antiviral u otro medicamento específico puede ser sustituida exitosamente por la aplicación de un conjunto de conocimientos que permite la clasificación de los pacientes según sus síntomas y etapa de la enfermedad, así como el reconocimiento precoz de aquellos signos (de alarma) que anuncian la inminencia del choque y permite al médico "ir por delante" de las complicaciones y decidir las conductas terapéuticas más adecuadas.

Todo paciente febril debe ser interrogado con pensamiento clínico y epidemiológico, y precisar la duración de los síntomas, a partir del primer día con fiebre; además, debe hacerse un adecuado examen físico, para diagnosticar otras causas de fiebre que también concurren durante las epidemias de dengue. Solamente recordar cuatro preguntas para clasificar al paciente: ¿tiene dengue? ¿tiene sangramiento? ¿presenta algún signo de alarma? ¿está en choque? La valoración de cada caso y en cada momento debe ser muy dinámica, pues el enfermo puede presentar cambios en su cuadro clínico que lo hagan transitar de un grupo a otro en breve tiempo.

Si el paciente cumple el criterio clínico-epidemiológico para ser considerado como posible caso de dengue, no tiene sangrados espontáneos y la prueba del lazo es negativa, y tampoco presenta signos de alarma, podemos indicarle tratamiento sintomático para aliviar sus dolores y temperatura elevada (paracetamol, a la dosis habitual) así como aislamiento (uso de mosquitero) y educación sanitaria al paciente y sus familiares

para que contribuya a su autocuidado y conozca cuáles son los signos (de alarma) que debe vigilar. De la mayor importancia es indicarle que debe ingerir grandes cantidades de líquido y permanecer en reposo hasta, al menos, 24h después de la caída de la fiebre.

Si el paciente tiene sangrados espontáneos o prueba del lazo positiva, es necesario realizarle un recuento plaquetario, el cual probablemente tendrá que ser repetido con periodicidad variable según la intensidad del cuadro clínico y humoral. Los sangrados menores apenas necesitarán de compresión local y reposo, aunque todo caso de dengue con sangramientos debe ser hospitalizado para una adecuada vigilancia y monitoreo.

La presencia de dolor abdominal intenso y mantenido, vómitos frecuentes o cualquier otro signo de alarma será el criterio para indicar hidratación por vía intravenosa (soluciones cristaloides) en un esfuerzo por prevenir o atenuar el cuadro de choque, que puede ser inminente. La reposición precoz de líquidos en esta etapa puede salvar la vida del paciente, quien debe entonces ser atendido en una sala que permita su observación clínica horaria. Deberá realizársele recuento plaquetario, hematocrito y estudio ultrasonográfico abdominal para diagnosticar hemoconcentración o derrames serosos (pleural, ascítico o hidropericárdico) y mantener su equilibrio hidromineral a toda costa, en particular si el paciente presenta evolutivamente hipotensión arterial y demás signos de choque.

La reposición de líquidos (rehidratación) en los casos de dengue y choque hipovolémico por dengue es muy semejante a la utilizada en los casos de deshidratación y choque por enfermedad diarreica aguda y consiste en dosis inicial de 20 mL/kg de peso corporal de una solución cristaloides (solución glucofisiológica u otra), calculada para la primera hora o hasta que el paciente se recupere hemodinámicamente, lo cual a veces se logra en la mitad de ese tiempo, para pasar a dosis de mantenimiento de 2 000 mL/m² de superficie corporal/día. Debe tenerse en cuenta que frecuentemente el choque por dengue es prolongado o recurrente, por lo cual la estrategia terapéutica es mantener vivo al paciente durante el período necesario (12, 24, 48h, según el caso) para que finalice la extravasación masiva de líquidos que le produjo el choque.

No es necesario la utilización de soluciones coloides, excepto en situaciones críticas en las que se requiera una rápida recuperación de la tensión arterial que no se haya logrado con la administración de volúmenes de cristaloides. Se indicarán drogas inotrópicas si la función miocárdica lo demanda. No se utilizan corticoides ni heparinas. No existe consenso acerca de la indicación de transfusión de plaquetas, pero generalmente no

se aconseja por no haberse demostrado su utilidad y por no estar exenta de riesgos en cuanto a contribuir al choque por su destrucción acelerada.

Las grandes hemorragias (hematemesis, hemorragia pulmonar) generalmente se producen durante el choque. Prevenir el choque significa prevenir los grandes sangrados. No existe acuerdo acerca de la mejor forma de tratar estas hemorragias, excepto en la reposición de glóbulos en la dosis que el paciente requiera.

COMPLICACIONES Y FORMAS GRAVES E INUSUALES DE DENGUE

El choque por dengue está presente en la inmensa mayoría de los enfermos que agravan y fallecen, como causa directa de muerte o dando paso a complicaciones tales como: hemorragia digestiva masiva, coagulación intravascular diseminada, edema pulmonar no cardiogénico, falla múltiple de órganos (síndrome de hipoperfusión-reperfusión). Más que complicaciones del dengue se trata de complicaciones del choque prolongado o recurrente. Prevenir el choque o tratarlo precoz y efectivamente significa prevenir las demás complicaciones de la FHD y evitar la muerte.

En los enfermos con FD y, sobre todo, los que tienen FHD, es frecuente alguna afectación hepática, generalmente recuperable, así como afectación miocárdica, sobre todo en adultos, y con menor frecuencia ocurre la afectación renal y neurológica. No obstante, algunos enfermos de dengue pueden manifestar especial afectación de un órgano o sistema por lo que se les han llamado "formas clínicas a predominio visceral" en ocasiones asociadas a extrema gravedad y muerte. Por su rareza, también se les ha llamado "formas atípicas de dengue", a veces asociadas a una determinada predisposición individual u otra enfermedad previa o coexistente (infecciosa o no infecciosa). Durante una epidemia es posible que se presente alguno de estos casos: hepatitis/hepatopatía aguda, con posible falla hepática aguda, miocarditis/miocardopatía asociada a arritmia importante con o sin falla cardíaca aguda, encefalitis/encefalopatía aguda, a veces con convulsiones y coma, así como nefritis/nefropatía que puede conducir a falla renal aguda. El diagnóstico particular de estas complicaciones y su tratamiento es altamente individualizado, según las pautas de terapéutica aceptadas internacionalmente.

PREVENCIÓN

No existe hasta el presente una vacuna contra el dengue que sea eficaz, segura, tetravalente y de bajo costo. Las medidas de prevención están relacionadas con el control del vector: evitar los criaderos destruyendo los recipientes de agua inservibles (neumáticos usados, latas,

botellas, etc.), así como cubriendo y protegiendo los recipientes de agua para el consumo (tanques y otras vasijas), modificar el cultivo de plantas en recipientes con agua a los cuales pueda echárseles arena o tierra, y evitar aguas estancadas peridomiciliares. Se requiere de educación sanitaria a la población y el reordenamiento ambiental, con participación comunitaria y multisectorial. Pueden utilizarse larvicidas químicos (temephos) o biológicos en tanques y demás recipientes con agua. Los insecticidas contra mosquitos adultos (adulticidas) solamente tienen justificación durante epidemias o para interrumpir la transmisión cuando existen altos niveles de infestación, pero siempre asociadas a las medidas anteriormente referidas.

Hepatitis

La hepatitis viral (HV) se define como una lesión necroinflamatoria difusa del hígado, producida por numerosos agentes causales. Clínicamente pueden ser asintomáticas o cursar con grados variables de insuficiencia hepática, su evolución puede ser aguda o crónica y desde el punto de vista bioquímico presenta una elevación constante de las aminotransferasas en alguna etapa de su evolución, con cambios inmunoserológicos y morfológicos.

Con el desarrollo de la Inmunología y la Biología Molecular se han identificado varios virus que actúan de manera selectiva sobre el tejido hepático y su manifestación patológica principal es la hepatitis, estos virus hepatotropos se designan como hepatitis A, B, C, D, y E. En la literatura se han reportado otros como el G, GB, TTV y F, aunque algunos autores consideran que este último es una mutante del virus B.

Existen otros virus capaces de producir hepatitis como parte de su espectro clínico, donde la afectación hepática es un componente más de una enfermedad multisistémica y entre estos virus se encuentran el Citomegalovirus, el Epstein-Barr, el VIH, el herpes simple, el virus de la rubéola, varicela, los adenovirus, enterovirus y arbovirus.

La hepatitis viral constituye un serio problema de salud en los países desarrollados y en los subdesarrollados. Los virus A, B, C, D, E son un grupo heterogéneo capaces de producir una enfermedad aguda similar. Los virus B, C, D y G son capaces de establecer infección crónica con secuelas potenciales de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular y muerte en un sustancial grupo de infectados. Las infecciones por el virus A son muy frecuentes en la infancia y se transmiten fundamentalmente por vía fecal-oral. Los virus A y E no se conocen que produzcan enfermedades crónicas.

El virus B es un ADN virus mientras que los virus A, C, D, E y el G son ARN, que representan 4 familias diferentes.

Hepatitis A

CAUSA

El virus de la (VHA) es un *Hepadnavirus* (genus) que pertenece a la familia de los *Picornaviridae*, fue identificado en 1973, y su genoma está constituido por ARN lineal de cadena simple, mide 27nm de diámetro y fue aislado por primera vez en las heces fecales de personas infectadas. La infección aguda se diagnostica por la detección de los anticuerpos (IgM-antivirus A) en suero de pacientes infectados. En niños menores de 6 años, la forma clínica asintomática es frecuente; no ocurre así en los niños mayores y adultos que presentan síntomas con mucha frecuencia. Es una enfermedad autolimitada, sin secuelas serias, con muy baja mortalidad y nunca causa infección crónica.

EPIDEMIOLOGÍA

Es un virus de distribución universal. El modo más común de transmisión es de persona a persona, resultando de la contaminación fecal y la ingestión oral (ruta fecal-oral). La edad de la infección varía con el estado socioeconómico y las condiciones de vida. En los países en desarrollo, donde la infección es endémica, muchas personas se infectan en la primera década de la vida. El mayor riesgo de infección se produce cuando existen epidemias en escuelas, círculos infantiles, albergues, etc., pues el virus se excreta en las heces fecales al final del período de incubación, alcanza su mayor valor antes de la aparición de los síntomas y es mínima en la semana siguiente al inicio de la ictericia. Sin embargo, el VHA puede ser detectado en las deposiciones por largos períodos, especialmente en los neonatos y en los lactantes. Las heces fecales de una persona infectada son infecciosas 14 a 21 días antes y aproximadamente 8 días después del inicio de la ictericia. El ARN VHA ha sido reportado en las heces fecales por el PCR hasta 3 meses después de la infección.

La transmisión por las transfusiones de sangre es inusual o de la madre al recién nacido (transmisión vertical) es rara. En aproximadamente el 50 % de los casos reportados la vía de transmisión no puede ser identificada. Se reportan brotes por alimentos contaminados por los manipuladores de alimentos, pero la transmisión por medio del agua es muy rara.

El período de incubación es de 15 a 50 días, con un promedio de 25 a 30 días.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La respuesta aguda del hígado se caracteriza por la conservación de la arquitectura lobulillar, degeneración y necrosis de los hepatocitos en las áreas centrolobulillares con infiltrado inflamatorio mononuclear en las áreas portales y proliferación de conductillos e

hiperplasia de las células de Kupffer. En la hepatitis fulminante, se destruye totalmente el parénquima, observándose solamente los tabiques de tejido conectivo. Aproximadamente a los 3 meses del comienzo de una hepatitis A, el hígado recobra su morfología normal.

PATOGENIA

El virus A es citopático. Su penetración en el organismo se produce por vía fecal-oral en la mayoría de los casos, el virus llega al hígado multiplicándose en el citoplasma de los hepatocitos para posteriormente ser eliminado al intestino con la bilis y excretado con las heces fecales. La viremia es de corta duración y antecede a la sintomatología. La excreción fecal del virus se inicia en la fase prodrómica, persiste algunos días y se reduce hasta desaparecer en la mayoría de los casos tras una semana de iniciarse la ictericia. La infección provoca en el organismo una respuesta inmune específica con síntesis de inmunoglobulinas antiVHA. La IgM antiviral A (IgM antiVHA) aparece precozmente, al comienzo de las manifestaciones clínicas, e incluso precediéndolas, a los 3 ó 4 meses de evolución se atenúa su concentración sérica, por lo que se considera un factor de gran interés diagnóstico causal precoz. La IgG antiviral A (IgG antiVHA) también se detecta durante la enfermedad, su titulación asciende más lentamente, persiste durante años y determina inmunidad permanente antiVHA.

La lesión inicial afecta los hepatocitos aumentando los niveles sanguíneos de las aminotransferasas (ALAT y ASAT) antes llamadas transaminasas glutámico pirúvica (TGP) y la glutámico oxalacética (TGO). La alanina aminotransferasa (ALAT) es más específica de lesión hepática ya que la aspartato aminotransferasa (ASAT) puede ascender también en procesos patológicos del miocardio, músculo y hematíes.

La disminución brusca de las aminotransferasas (ALAT y ASAT) con elevación de la bilirrubina y prolongación del tiempo de protombina (proteína sintetizada en el hígado pero de corta vida media) constituye un signo de mal pronóstico e indica que se ha producido una lesión hepática masiva con muy pocos hepatocitos funcionando.

La ictericia se produce por la obstrucción del flujo biliar y la necrosis de hepatocitos. La lesión del sistema biliar se traduce por la elevación de la fosfatasa alcalina, la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) y la 5 nucleotidasa.

La prolongación del tiempo de protombina y la hipoproteïnemia, son signos de síntesis proteica anormal. Producto de la lesión hepática se altera el metabolismo de los carbohidratos y del amoníaco.

Otros órganos o sistemas pueden ser afectados durante la infección por el VHA. Los ganglios linfáticos,

el bazo, la médula ósea, el tejido del intestino delgado puede mostrar cambios en las estructuras de las vellosidades y ulceración, sobre todo en los casos fatales. Se han reportado con menor frecuencia pancreatitis aguda y miocarditis así como la nefritis, artritis, vasculitis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los agentes causales de la hepatitis viral aguda ocasionan un cuadro clínico similar, siendo imposible precisar por las manifestaciones clínicas y los hallazgos bioquímicos el agente específico.

El período de incubación depende del virus, de la dosis de exposición, del modo de adquirir la infección y de la respuesta inmune del huésped.

El período prodrómico a diferencia de la hepatitis B y C se caracteriza por ser brusco y con síntomas muy floridos: fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, dolor abdominal en epigastrio e hipocondrio derecho, orina oscura (coluria).

La forma anictérica es muy frecuente en la infancia y el ictero en ocasiones es tan sutil en los niños pequeños que solo se detecta al realizar los exámenes complementarios. El ictero, la coluria, la acolia o hipocolia aparecen después de los síntomas sistémicos, cuando se atenúan o desaparecen los síntomas prodrómicos

El período de convalecencia se considera iniciado al desaparecer el íctero, el paciente puede referir debilidad, acompañada de recuperación satisfactoria de los exámenes complementarios.

En ocasiones, puede observarse una evolución atípica, con curso prolongado o recaídas a veces múltiples, donde las cifras de aminotransferasas después de normalizarse ascienden nuevamente (forma bifásica) y el segundo pico ocurre generalmente entre las 8 y las 12 semanas después de iniciada la enfermedad. Los anticuerpos IgM antiVHA pueden estar aumentados y persistir por más tiempo acompañándose de excreción fecal del virus. Las razones que expliquen la persistencia del virus no están bien definidas, se piensa que ocurra por persistir la replicación viral, coinfección con otro agente o, por el contrario, un fenómeno autoinmune con producción de anticuerpos contra la membrana de los hepatocitos, aunque las recaídas pueden ser prolongadas, la recuperación se logra y el pronóstico es muy bueno.

La forma colestásica se presenta con ictericia, coluria, hipocolia o acolia, en estos casos se elevan los niveles de bilirrubina, hay aumento de la fosfatasa alcalina y de la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), presencia de prurito, fiebre, diarreas y pérdida de peso, los pacientes se recuperan completamente, aunque la colestasis suele demorar hasta 12 semanas (Fig. 113.28).



Fig. 113.28. Historia natural.

DIAGNÓSTICO

Clínico: Antecedentes de contactos con personas enfermas, presencia de síntomas y signos de la enfermedad (íctero, hepatomegalia y esplenomegalia).

Humoral: Aminotransferasas (ALAT y ASAT) elevadas. Gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) elevadas. 5 - nucleotidasa elevada.

Bilirrubina aumentada a expensas de la fracción directa.

Serológico. Anticuerpos IgM antiVHA+, diagnostican la infección aguda. Generalmente estos anticuerpos pueden negativizarse a los 3 meses o mantenerse durante un año.

Anticuerpos IgG antiVHA diagnostican la infección tardía y pueden mantenerse en suero toda la vida.

La presencia de antiVHA total, sin IgM antiVHA indica infección pasada e inmunidad.

Se debe medir el tiempo de protrombina para valorar la amplitud de la lesión hepática, su prolongación es un signo grave de insuficiencia hepática sin encefalopatía que obliga a la hospitalización.

Diferencial: La hepatitis por el virus A debe ser diferenciada de los otros virus B, C, D, y E fundamentalmente por la epidemiología y por el test serológico.

También debe ser diferenciada de otras enfermedades como son: la leptospirosis, mononucleosis infecciosa, sepsis, enfermedad de Reye's, litiasis vesicular y coledociana, enfermedad de Wilson, deficiencia de α 1 antitripsina, y de la hepatitis tóxica y la medicamentosa.

COMPLICACIONES

Los niños casi todos se recuperan de la infección por el VHA. Raramente se presentan complicaciones; la más grave es la hepatitis fulminante que se expresa por un aumento progresivo de la bilirrubina, acompañada de un aumento inicial de las aminotransferasas, que son seguidas por una caída a valores normales y aún más bajos, a pesar de la progresión de la enfermedad.

La función de síntesis en los hepatocitos disminuye, el tiempo de protrombina se prolonga, por lo que se puede presentar sangramiento. La albúmina sérica disminuye su nivel causando edema y ascitis. El nivel del amoníaco puede aumentar, se altera el sensorio progresando a la somnolencia, al estupor y a un profundo coma, que puede producir la muerte del paciente en menos de una semana. Esta complicación es más común en los mayores de 50 años y en pacientes con enfermedades crónicas del hígado (co infección con el VHB o VHC). La recuperación espontánea ocurre en el 30 % de los casos con recuperación total. El pronóstico depende de la edad, las alteraciones de los factores de la coagulación, coma y la presencia de daño renal.

TRATAMIENTO

Medidas de control. Las personas infectadas por el virus de la hepatitis A son contagiosas durante 2 semanas antes y una semana después de la aparición de la ictericia. No se aíslan los pacientes, pero se deben mantener medidas higiénicas para evitar la propagación de la infección.

El mayor método de prevención de la infección por el VHA son las medidas sanitarias (fuente adecuada de servicio de agua y de la preparación de alimentos), la higiene personal (estricto lavado de las manos, al manipular las heces fecales o cualquier material contaminado). También deben individualizarse todos los utensilios, como vasos, cucharas, cepillos de dientes, etc.

La dieta debe ser normocalórica, normal en proteínas, grasas e hidratos de carbono, evitando el exceso de dulces para evitar el desarrollo de una esteatosis hepática.

Globulina inmune. La globulina inmune (IG) administrada por vía i.m., cuando se administra dentro de 2 semanas después de la exposición al VHA, tiene un porcentaje de prevención de la infección sintomática mayor del 85 %. La dosis recomendada es a razón de 0,02 mL/kg en las dos semanas siguientes a la exposición y debe indicarse a los familiares, contactos íntimos con enfermos, contactos de instituciones y brotes. La IG debe ser administrada profundamente en una masa muscular grande. Ordinariamente no más de 5 mL deben ser administrados en un sitio en los adultos y niños mayores. En los niños pequeños debe administrarse 3 mL como cantidad máxima.

Vacuna para la hepatitis A

En el mercado están disponibles dos tipos de vacunas simples: Vaqta y Havrix y una vacuna combinada con la hepatitis B, Twinrix. Se administran por vía i.m. Dentro del mes de recibir la primera dosis el 97 % de los niños y el 95 % de los adultos desarrollan anticuerpos protectores, con la 2da. dosis se llegan a valores casi del 100 %. Es menos inmunogénica en pacientes con enfermedades crónicas del hígado, en los inmunocomprometidos, receptores de transplantes y en la 3ra. edad.

La respuesta inmune en los pacientes con infección por el VIH puede ser subóptima. La vacuna puede ser administrada simultáneamente con otras vacunas, pero debe administrarse en jeringuillas separadas y en sitios separados.

Tratamiento medicamentoso. El tratamiento es sintomático de acuerdo con la sintomatología que refiera el paciente. No está indicado el uso del Interferon.

El seguimiento de estos casos se realizará en el área de salud por el médico de familia, quien controlará quincenalmente la evolución clínica y bioquímica. El paciente con evolución normal debe curarse entre 30 y 45 días, puede incorporarse a sus actividades normales y se le recomienda no realizar ejercicios físicos por 6 meses.

Hepatitis B

El virus de la hepatitis B es el miembro prototipo de la familia de los *Hepadnaviridae* (virus ADN) que replica por transcripción reversa del ARN pregenómico por la polimerasa. Visto al microscopio electrónico se han identificado tres tipos de partículas diferentes: unas más complejas denominadas partículas de DANE que parece corresponder al virus B completo, con un componente interno o central, con una doble capa circular entrelazada de ADN formada por 3 200 nucleótidos y una enzima, la polimerasa del ADN. La porción más interna contiene además del antígeno central (AgcHB) otro antígeno no estructural llamado (AgeHB) estando rodeada del antígeno de superficie, formando la partícula viral completa. Tres proteínas componen la envoltura del virus B, la proteína S, compuesta de 26 aminoácidos, la preS1, que interviene en la unión del virus con la célula hepática y la preS2. La replicación del virus se produce en el hígado, aunque también se replica en los linfocitos, bazo, riñón y páncreas.

EPIDEMIOLOGÍA

El virus de la HB tiene una distribución universal con poca variación estacional. Ocurre en forma de epidemias, pero también puede presentarse en una forma endémica en niños en ciertas zonas de África y Asia.

El virus de la hepatitis B es transmitido por intermedio de la sangre o de los líquidos corporales como: exudados de las heridas, semen, secreciones cervicales y la saliva de personas que son positivas al (AgsHB). La sangre y el suero contiene altas concentraciones del virus; la saliva contiene mucho menos. La persona con infección crónica por el VHB es el reservorio primario de la infección. En el marco hogareño, la transmisión no sexual, ocurre primeramente de niño a niño y los niños y jóvenes tienen un alto riesgo de infección. El mecanismo preciso de transmisión de niño a niño es desconocido, sin embargo, contactos interpersonales frecuentes de la piel no intacta y quizás la saliva pueden ser factores de transmisión.

Las personas con infección crónica por el VHB, especialmente si se infectaron cuando lactantes o niños pequeños, tienen un alto riesgo de fallecer por enfermedad hepática crónica (hepatitis crónica o cirrosis) o por el carcinoma hepatocelular primario.

La transmisión vertical, de madre (AGsHB positivo) al hijo durante el período perinatal resulta en una infección crónica en el 70 al 90 % de los nacidos. Si no es infectado en el período perinatal, persiste un riesgo alto de adquirir la infección crónica por transmisión de persona a persona durante los primeros 5 años.

Otros riesgos de infección en niños y jóvenes son: residentes en instituciones infantiles para desarrollo de habilidades, pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis y pacientes con enfermedades que necesitan de transfusiones repetidas.

Durante la adolescencia y en los adultos jóvenes la infección por el VHB se puede adquirir cuando están presentes otros factores de riesgo: drogadicción y promiscuidad sexual. El número de casos nuevos en niños es bajo, pero difícil de calcular ya que las infecciones infantiles en su mayoría son asintomáticas. Se calcula que en el mundo existen entre 200 a 300 millones de portadores del virus y en los grupos socioeconómicos bajos donde la pobreza y la adicción a las drogas son comunes, la incidencia del AgsHB es alta.

La infección por el VHB puede ser identificada por los siguientes marcadores:

- El antígeno de superficie (AgsHB) con su anticuerpo (AcsHB).
- El antígeno e (AgeHB) con su anticuerpo (AgeHB).
- El antígeno central (AgcHB) con su anticuerpo (AgcHB).
- La actividad polimerasa del ADN.
- El ADN viral.

Antígeno y anticuerpo de superficie

El antígeno de superficie (AgsHB) es el primer marcador que aparece en el suero entre las 2 y 8 semanas antes de la enfermedad clínica, persiste en la sangre entre 2 ó 3 meses, aclarándose durante la evolución de la enfermedad en la mayoría de los casos. En el 5 al 10 % de los infectados el AgsHB persiste indefinidamente constituyendo los portadores permanentes del virus, unas veces sanos y otras con diferentes alteraciones hepáticas crónicas. Es un marcador de extrema importancia diagnóstica, pues su positividad nos ofrece con certeza que el agente causal es el VHB y desencadena la producción de anticuerpos en el organismo. El proceso del aclaramiento del antígeno de superficie es variable, existiendo un proceso denominado "ventana" en el cual no se detecta ni antígeno ni el anticuerpo en el suero. El AcsHB es

producido tempranamente por el organismo y durante el período de incubación aparecen complejos inmunes antígeno-anticuerpo que son responsables de parte de los síntomas de la enfermedad por depósito de estos inmunocomplejos en diferentes sistemas.

Una vez que el anticuerpo está presente en el suero, permanece por tiempo indefinido, constituyendo un excelente marcador de contacto anterior con el virus.

Antígeno y anticuerpo-e

El antígeno e (AGeHB) se identifica en sueros con algún otro marcador de la hepatitis B. La presencia de dicho antígeno se relaciona con la existencia de infecciosidad y replicación viral, y se encuentra presente transitoriamente durante el ataque agudo, para desaparecer posteriormente en los casos que evolucionan hacia la curación. Persiste en aquellos pacientes con enfermedad crónica que son altamente infecciosos. Los anticuerpos del antígeno e (ACeHB) son marcadores de baja infecciosidad.

No podemos pasar por alto la importancia de este marcador en la transmisión materno-fetal, pues las embarazadas que en el 3er. trimestre padecen de hepatitis aguda por el VHB con AgeHB positivo transmiten con mayor frecuencia la enfermedad al hijo y en forma similar a los portadores sanos del virus.

Antígeno y anticuerpo c

El antígeno c no puede ser detectado en el suero de los pacientes infectados como su anticuerpo, aunque puede ser detectado precozmente en el tejido hepático. Altos títulos de anticuerpos c tipo IgM (IgM antiHBc) indican la presencia de una hepatitis viral aguda por el VHB. Es el primer anticuerpo que aparece en el suero después del AgsHB y el AgeHB y su presencia identifica a los pacientes agudamente enfermos que son altamente infecciosos, este marcador es muy importante ya que se detecta durante el período de ventana.

ADN polimerasa

La determinación de esta enzima es de gran utilidad, por ser un indicador de actividad viral continuada y se ha encontrado elevada en asociación con altos niveles de anticuerpo c y antígeno e de la hepatitis B.

ADN viral

La detección del ADN del virus de la hepatitis B en el suero constituye un marcador adicional para la evaluación de la replicación viral, en pacientes positivos al AgsHB. Es considerado el marcador más específico.

Además de estos marcadores, se han detectado marcadores pre-s (pre-s1 y pre-s2), los cuales son pro-

teínas del gen del virus de la hepatitis B, con sus respectivos anticuerpos. La proteína pre-s1 indica estado de replicación y la pre-s2 confiere inmunidad humoral.

VÍAS DE TRANSMISIÓN

Transmisión vertical (madre-hijo). El factor de riesgo más importante es la transmisión vertical o perinatal que puede producirse antes del parto, por medio de la circulación placentaria. Si la madre padece de una hepatitis B aguda en el 3er. trimestre del embarazo, el riesgo de transmitirla al feto es del 70 %. Si el AgeHB está presente, el riesgo de infección del recién nacido alcanza hasta 90 %; si presenta anticuerpos es solo del 20 %. Los hijos infectados de madres con antígeno e, desarrollan hepatitis crónica en el 90 % de los casos y de esta proporción, el 25 % llega a desarrollar cirrosis hepática o hepatocarcinoma.

En el momento del parto puede ocurrir penetración de la sangre de la madre en el flujo sanguíneo del recién nacido al paso por el canal del parto.

El contacto directo es otra vía de transmisión por la estrecha relación existente entre la madre AgsHB positivo y su hijo recién nacido, en la etapa posterior al parto. En el curso de la lactancia materna pueden producirse grietas y fisuras en el pezón que pudieran ser causas de infección del recién nacido, no obstante, la mayoría de los autores consideran que no se debe contraindicar la lactancia materna en estos casos.

Vía parenteral. La sangre y sus derivados procedentes de pacientes infectados es aceptada por todos como una vía fundamental en la transmisión del virus. El mayor riesgo surge a partir de la contaminación percutánea por la vía de heridas o cortes, como sucede con las intervenciones quirúrgicas, abrasiones, por inoculación accidental con agujas contaminadas o que no han sido bien esterilizadas.

Otras formas de propagación. Se han publicado casos de transmisión por contacto físico directo en el personal de salud portador del virus B de la hepatitis que contagian a sus pacientes; estomatólogos, médicos fisioterapeutas, donde el contagio se produce a través de pequeños cortes o heridas en las manos, dermatitis exudativa que facilitan la salida de la sangre infectada y contaminada por instrumentos.

Grupos de alto riesgo

- Familiares de portadores.
- Politransfundidos.
- Recién nacidos de madres con AgsHB positivo.
- Pacientes en plan de hemodiálisis.
- Pacientes bajo tratamiento con inmunosupresores.
- Viajeros a zonas endémicas por períodos prolongados.
- Niños en instituciones cerradas.

La respuesta aguda del hígado es similar en todos los virus.

La respuesta crónica se caracteriza en los primeros estadios por necrosis de los hepatocitos, con conservación de la arquitectura del lobulillo, infiltrado inflamatorio de linfocitos y células plasmáticas que al inicio se limita al espacio porta y se extiende a las áreas portales y al lobulillo a medida que avanzan la enfermedad, fibrosis, zonas de colapso parenquimatosos que se extiende en la profundidad de los espacios porta o entre espacio porta y vena centrolobulillar (necrosis en puente).

PATOGENIA

El VHB, todo lo contrario de otros virus hepatotrópicos, es un virus no citopatogénico, que causa su lesión por un mecanismo inmune del huésped a los antígenos virales desarrollados en los hepatocitos. El ataque inmune del huésped contra el VHB, es la causa de la injuria hepática, mediada por la inmunidad celular. La severidad de la lesión del hepatocito refleja el grado de la respuesta inmune, estando la respuesta inmune mayor, asociada con el mayor aclaramiento del virus y la mayor lesión del hepatocito.

El primer paso del proceso de la infección aguda es la infección del hepatocito por el VHB, esto trae como resultado la expresión de antígenos virales en la superficie de la célula, se destruye el hepatocito infectado al producirse lisis celular. Cuando estos mecanismos fallan se propaga el virus a las células sanas, se perpetúa la infección y se desarrolla la hepatitis crónica.

La diferencia entre la respuesta inmune en pacientes en los que el virus es aclarado eficientemente y aquellos en que no se realiza este aclaramiento en forma efectiva (en ausencia de alguna evidencia de inmunodeficiencia) depende del apareamiento entre los péptidos del VHB presentados por las moléculas CHM clase-I y el repertorio específico de los receptores de las células T CD8 del huésped. Si ocurre un reconocimiento adecuado y se presenta la activación de los linfocitos T, la respuesta inmune es llevada hasta el final, todas las células hepáticas infectadas son destruidas, la replicación viral es abortada y los anticuerpos al AgsHB previenen la reinfección del hepatocito.

Si la respuesta es inadecuada y no hay apareamiento, la infección continúa. Sin embargo, esto es una sobresimplificación del proceso inmune.

Recientes estudios indican que los linfocitos T citotóxicos, pueden inhibir directamente la replicación viral y así inactivar el VHB sin destruir el hepatocito.

Es posible que pequeñas cantidades del virus permanezcan indefinidamente, aún cuando las determinaciones de AgsHB y del DNA viral no sean detectables. Esta persistencia del virus oculta es imposible de eliminar y se debe a la presencia del virus de la hepatitis B

en los reservorios extrahepáticos, a la integración del DNA viral dentro del genoma del hospedero y la presencia de un modelo intracelular de transcripción del VHB llamado ADN circular covalente cerrado (cccADN). La replicación implica un proceso de transcripción reversa en la cual el cccADN del virus es usado como modelo para sintetizar el VHB transcrito. La duración y la estabilidad del cccADN en el hepatocito infectado es un factor clave en el mantenimiento de la infección crónica. No hay medicamentos que lo eliminen y como sirve de molde de todo el VHB transcrito es muy difícil eliminar el virus.

Recientemente se ha sugerido que otras diferencias genéticas modifican la respuesta inmune del huésped, participando en la determinación del pronóstico.

CICLO DE VIDA DEL VHB

El virus de la HB no es un virus citopático. Es vital un sistema inmune intacto para la injuria de la célula y el aclaramiento del virus.

Desde un punto de vista práctico, la severidad de la injuria del hepatocito refleja el vigor de la respuesta inmune: la más completa respuesta inmune está asociada con mayores probabilidades de aclaramiento viral y la más severa injuria hepática.

El 95 % de los neonatos infectados con sistemas inmunes inmaduros, desarrollan estados de portadores crónicos al VHB asintomático, cuando se comparan con el 30 % de los niños infectados después del período neonatal, pero antes de los 6 años de edad, y solamente del 3 al 5 % de los adultos permanecen crónicamente infectados; el resto tienen una infección aguda con aclaramiento del virus.

Es muy útil considerar el ciclo de vida del VHB en 3 estadios presentes en alguna forma en todos los pacientes infectados.

Primer estadio (fase asintomático inmunotolerante). Se observa en niños y adultos jóvenes con infección adquirida perinatalmente. Se cree que la exposición precoz al virus en estos pacientes es la responsable del desarrollo de esta fase de tolerancia inmune y de infección viral persistente. Esta infección se caracteriza por presentar AGsHB positivo y AGeHB positivo y altos niveles de replicación viral, niveles normales de alanina-aminotransferasa (ALAT) y mínima actividad histológica.

Segundo estadio. Se caracteriza por el aclaramiento inmune o inmune intolerante. El ataque inmune contra el virus se manifiesta por el aumento en la necroinflamación hepática, aumento de la ALAT, disminución de los niveles de replicación y los AGeHB pueden no detectarse transitoriamente. Usualmente los anticuerpos antiAgeHB no se desarrollan en esta fase.

Tercer estadio. Portador inactivo o fase residual. Ocurre en los pacientes AgsHB+ con seroconversión (AgeHB negativo y el desarrollo de anticuerpos antiAgeHB). Cifras normales de ALAT y bajos niveles de DNA viral detectables solo por medio del PCR. Está asociado con buen pronóstico.

Aunque recientes estudios realizados en Asia sugieren que este estadio puede asociarse al avance del daño hepático, la mayoría de los pacientes están inactivos.

Algunos pacientes, especialmente los que adquieren la enfermedad en la infancia, continúan con AgsHB positivo después de alcanzar el tercer estadio, pero algunos evidentemente aclaran el virus como lo manifiesta la pérdida del AgsHB. Sin embargo, en estos pacientes con aclaramiento aparente del virus, se ha descrito la infección oculta con valores persistentemente bajos solo detectables por medio del test de PCR ultrasensible de hibridación del ácido nucleico. El significado de esta infección oculta se desconoce y no hay evidencias de que desarrollen enfermedad progresiva, por lo que la pérdida del AgsHB es todavía altamente deseable.

Es importante destacar que la edad de adquirir el virus altera el curso de la infección. Si se adquiere en la adolescencia o en la edad adulta no hay fase de inmunotolerancia, la enfermedad progresa directamente a la fase de aclaramiento que es de corta duración y pudiera ser un momento de mejor respuesta al tratamiento.

Los factores que pudieran afectar la evolución a través de los 3 estadios, en adición a la predisposición genética del huésped, incluye la presencia de otros virus, el tratamiento con inmunosupresores y la aparición de mutaciones del VHB.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Formas clínicas:

Asintomática. Estado de portador con o sin lesión hepática.

Hepatitis aguda. El episodio I sintomático es similar al virus de la hepatitis A (VHA) y al virus de la hepatitis C (VHC), pero puede ser más severa y suele presentar manifestaciones cutáneas y articulares más frecuentes.

El período de incubación es más largo: entre 2 a 6 meses, y los prodromos son menos floridos que en la hepatitis A.

Las primeras evidencias clínicas de la infección por el VHB, es la elevación del nivel de la alanina aminotransferasa ALAT, que comienza a aumentar justamente antes del desarrollo de la letargia, anorexia y malestar general que ocurren cerca de la 6ta. o 7ma. semanas después de la exposición. La enfermedad pue-

de ser precedida en algunos niños por prodromos de un síndrome parecido a la enfermedad del suero, manifestado por artralgias y lesiones cutáneas incluyendo urticaria, rash purpúricos, maculopapulares, acrodermatitis papular y el síndrome de Gianotti-Crosti pueden también ocurrir. Otras manifestaciones extrahepáticas asociadas al VHB en los niños pueden incluir poliartritis, glomerulonefritis y anemia aplásica.

La ictericia puede estar presente en el 25 % de los casos comenzando usualmente en la 8va. semana después de la exposición y dura aproximadamente 4 semanas. En su evolución normal, los síntomas están presentes por 6 a 8 semanas. Al examen físico en la infección sintomática puede observarse ictericia (coloración amarilla de la piel y mucosas especialmente en las escleróticas y en la mucosa debajo de la lengua). El hígado es palpable y doloroso a la palpación. Pueden también presentarse esplenomegalia y adenopatías.

La forma aguda puede evolucionar a una hepatitis fulminante según el grado de necrosis del hígado y causar la muerte del paciente.

Hepatitis aguda prolongada: Entre los 3 y 6 meses de evolución con persistencia de los síntomas y signos, aminotransferasas elevadas y marcadores virales positivos.

Hepatitis crónica: Persistencia de los síntomas y signos clínicos, aminotransferasas elevadas y marcadores virales positivos por más de 6 meses de evolución. En estos casos está indicada la biopsia hepática para evaluar histológicamente el daño hepático. La hepatitis crónica puede evolucionar hacia la cirrosis y al carcinoma hepatocelular en un período de 20 a 30 años, esto ocurre más frecuente en los adultos que en los niños.

Síndromes clínicos asociados

Hepatitis D. El VHD es un virus defectivo que necesita del VHB para replicarse y que también se conoce como agente Delta. Se trata de una partícula viral muy pequeña circular de ARN y su genoma está rodeado por el antígeno de superficie del VHB, por todo esto es considerado un virus defectivo o incompleto que depende del AgsHB para su replicación y supervivencia. La coinfección por el VHD debe ser considerada en aquellos pacientes infectados crónicamente por el VHB que empeoran, o cuando un test para el AgeHB es negativo, pero la enfermedad hepática activa persiste.

Hepatitis C. Muchos drogadictos que usan drogas inyectables, tienen AgsHB positivo y anticuerpos contra el virus de la hepatitis VHC indicando exposición parenteral a ambos virus hepatotrópicos. Aunque el VHB

es aclarado en muchos adultos, aproximadamente el 90 % tienen una hepatitis C activa y una pequeña fracción (aproximadamente el 5 %) tienen una infección dual, con una enfermedad hepática muy activa.

Infección por el VIH. La infección por el VHB no altera el pronóstico de la infección por el VIH, ni la infección por el VIH altera la evolución de la infección por el VHB.

Hepatitis B fulminante. La falla hepática aguda con coagulopatía, encefalopatía y edema cerebral se desarrolla en el 1 % de los pacientes con hepatitis aguda por el virus B. La causa de la infección fulminante es una respuesta inmune marcada al virus que puede ser provocada por la coinfección con el VHD o el VHC. Los pacientes con falla hepática aguda tienen un aclaramiento precoz del AgsHB, que puede oscurecer el diagnóstico, pero un test positivo para los anticuerpos IgM-antiHBc aclara el diagnóstico.

Hepatitis B después del trasplante. Un grupo de pacientes con hepatitis crónica por el VHB que han sido transplantados son reinfectados por el virus. En muchos casos, se desarrolla una falla hepática progresiva, pues es una forma peculiar de fibrosis col estática de hepatitis, vista casi exclusivamente en el hígado injertado, pero que también puede presentarse en los injertos de médula ósea y en los trasplantes renales. La profilaxis con altas dosis de inmunoglobulina B con un costo muy elevado no es uniformemente efectiva.

Infecciones por virus mutantes. Un grupo pequeño, pero importante de pacientes no tienen detectables AgeHB en el suero debido a una mutación del virus que no afecta la replicación, limitando en gran forma el valor de los test del AgeHB y el ADN VHB.

Las mutaciones AgeHB negativas se asocian con hepatitis B fulminante y han causado formas más severas de hepatitis crónica y una pérdida más rápida de los injertos después de los trasplantes de no-mutantes VHB. La mutación más frecuente es un simple cambio de nucleótido en la posición 1896 (G por A). Esta mutación previene la síntesis del AgeHB.

Enfermedades extrahepáticas. La hepatitis B es detectada en los pacientes con poliarteritis nodosa y otras enfermedades mediadas por inmunocomplejos como son glomerulonefritis membranosas o membranoproliferativas, vasculitis, etc. El tratamiento de la infección por el VHB generalmente mejora la enfermedad asociada, particularmente en el caso de la glomerulopatía. Por otra parte, el empleo de los inmunosupresores (poliarteritis nodosa) remite la enfermedad asociada, pero perpetúa la infección por el VHB.

Carcinoma hepatocelular. La infección por el VHB es un factor de riesgo para el carcinoma hepatocelular, que surge casi exclusivamente en pacientes con cirrosis. No está presente ningún oncogen específico VHB responsable de esta tendencia. Como con otras formas de cáncer del hígado, los tumores asociados con la hepatitis resultan de inflamación crónica y repetida regeneración celular, típicamente ocurriendo solo después de 25 a 30 años de infección. El riesgo del carcinoma marcadamente disminuye después de la resolución de la hepatitis crónica por el VHB, como lo muestran los estudios epidemiológicos. La vacunación, al disminuir el estado de portador en la población ha conducido a un marcado descenso de la incidencia del carcinoma hepatocelular en los niños.

Tests diagnósticos para el VHB (antígenos y anticuerpos), resumen

Factor que se evalúa	Antígeno o anticuerpo VHB	Valor de uso
AgsHB	Antígeno de superficie hepatitis B	Infecciones agudas o crónicas por virus de la hepatitis B
AcsHB	Anticuerpos de superficie del VHB	Identifica los pacientes que han resuelto la infección por VHB. Determina la inmunidad después de la vacunación
AgeHB	Antígeno e del VHB	Identifica las personas infectadas con riesgo aumentado para la transmisión del VHB, con replicación viral
AceHB	Anticuerpo e del virus B	Identifica los pacientes infectados con bajo riesgo de transmisión del VHB, con baja o ausente replicación viral
ACcHB	Anticuerpo c del virus B	Identifica pacientes que han tenido o tienen infección aguda, o crónica por el VHB (no aparece en pacientes vacunados, solo en los que han padecido la enfermedad)

DIAGNÓSTICO

El patrón serológico para el VHB es más complejo que para el VHA y difiere si la enfermedad es subclínica, aguda o crónica. Los screening de rutina para identificar la infección por el VHB requieren de por lo menos 2 marcadores serológicos.

El AgsHB es detectable durante la infección aguda. Si la infección es autolimitada el AgsHB desaparece en muchos pacientes antes de que pueda ser detectado su anticuerpo (AcsHB). Esto es llamado el período de ventana de la infección). El IgM antiHBc es altamente específico para establecer el diagnóstico de infección aguda, pues está presente precozmente en la infección y durante el período de ventana en los niños mayores y en los adultos. Sin embargo, el IgM antiHBc usualmente no está presente en los niños infectados perinatalmente.

Las personas con infección crónica tienen circulando el AgsHB y el IgM antiHBc, y en raras ocasiones también circula el anticuerpo (AcsHB). Los dos anticuerpos: AcsHB y el AccHB se identifican en los pacientes con infecciones resueltas, mientras que el AcsHB solo está presente en los pacientes vacunados. La presencia del AgeHB en el suero se correlaciona con títulos altos de VHB y gran infectividad. Además, los test serológicos para el AgeHB y el ADN VHB son útiles en la selección de los candidatos para recibir tratamiento antiviral y monitorizar la respuesta al tratamiento.

TRATAMIENTO

Tratamiento preventivo. Deben tomarse medidas generales de educación sanitaria a la población general y a los grupos de alto riesgo, mantener el control sistemático de la calidad de las sangres y hemoderivados, esterilización correcta de todo el instrumental utilizado en estos pacientes que deben mantenerse en sets separados, utilizar material desechable, mantener el control prenatal de las embarazadas y la atención diferenciada de aquellas AgsHB+ en el momento del parto, prevenir el contagio por vía sexual educando a los adolescentes.

Inmunización pasiva. Debe indicarse la gammaglobulina hiperinmune a los hijos de madres portadoras del AgeHB en las primeras 24h de nacidos para posteriormente iniciar la vacunación. También debe ser indicada a los individuos susceptibles expuestos de forma accidental a sangre o hemoderivados positivos al AgsHB.

Inmunización activa. La vacuna contra la hepatitis por el virus B, utilizada exitosamente en nuestro país es la vacuna recombinante fabricada en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología que se aplica a to-

dos los niños recién nacidos, como parte del esquema nacional de vacunación.

En Cuba, todos los menores de 20 años se encuentran vacunados, y la hepatitis B no constituirá un problema de salud que afecte a nuestra infancia.

Tratamiento medicamentoso. No están disponibles tratamientos para la infección aguda por el VHB. En la infección crónica con lesión hepática en los adultos, el interferón alfa2b se ha demostrado que es efectivo en producir una remisión a largo plazo en el 25 al 40 % de los pacientes tratados. La droga se ha reportado que es menos efectiva en los niños con 25 % de remisión.

El lamivudine también está aprobado para el tratamiento de la infección crónica por el VHB en los adultos, pero no hay datos disponibles en los niños.

Los niños y adolescentes que tienen infecciones crónicas por el VHB están en riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular, durante la adultez con una mayor incidencia en la 5ta. década de la vida, aunque se han descrito casos aislados de carcinoma hepatocelular primario en escolares y adolescentes. El primer factor de riesgo para la adquisición de una enfermedad hepática grave, es la adquisición de la infección crónica al nacer o en los primeros años de vida. Los niños con infección crónica por el VHB deben ser monitorizados periódicamente para identificar complicaciones hepáticas, por lo que se recomienda indicar aminotransferasas, alfafetoproteína, y ecografía abdominal. Los pacientes con valores elevados de las enzimas ALAT y ASAT (exceden 2 veces o más los valores normales superiores) y persistentes y los pacientes con valores elevados de α -fetoproteína y con hallazgos anormales en la ecografía deben ser referidos a los gastroenterólogos para su futuro cuidado.

Indicaciones para el tratamiento:

- Presencia de replicación viral.
- Presencia del AgeHB o altos niveles del ADN VHB por lo menos 6 meses.
- Persistencia de altos niveles de ALAT y ASAT .
- Biopsia hepática con diagnóstico histológico de hepatitis crónica ligera, moderada o severa.

Actualmente están licenciados cuatro medicamentos:

Inmunomoduladores: Interferón alfa (standard o pegylado).

Agentes antivirales: Lamivudine (mayor experiencia), adefovir-dipivoxil y más recientemente entecavir.

Todavía en niños no está bien establecido según el resultado de protocolos de investigación terminados cómo deben ser tratados, con qué agente o combinación, por qué tiempo, y cómo monitorizarlos para medir la respuesta sostenida exitosa o la falla al tratamiento.

Esquema recomendado para la prevención de la transmisión perinatal de la hepatitis

Dosis de la vacuna y de la inmunoglobulina hiperinmune (IGHB)

Recién nacidos de madres A_gsHB+

1ra. dosis	Entre las 12 y 24h de nacido
IGHB*	Al nacer en las primeras 12h
2da. dosis	1er. mes
3ra. dosis	2do. mes
Reactivación	12mo. mes

Recién nacidos de madres A_gsHB-

1ra. dosis	Entre las 12 y 24h de nacido
2da. dosis	1er. mes
3ra. dosis	6to. mes

* La dosis de la IGHB es de 0,5 mL por vía i.m. en un sitio diferente al de la vacuna en los primeros 7 días después del parto.
La dosis de la vacuna es de 0,5 mL por vía i.m. en el 1/3 medio de la cara lateral del muslo.

La transmisión perinatal de la infección por el VHB puede ser prevenida en el 95 %.

Guía para el empleo de la inmunoprofilaxis en los pacientes con posexposición al virus HB.

Tipo de exposición	Inmunoprofilaxis
Exposición de piel y mucosas.	Inmunización +/- IGHB
Contactos en el hogar con A _g sHB+	Inmunización
Perinatal	Inmunización + IGHB
Contacto en el hogar con un caso agudo con exposición a la sangre	Inmunización + IGHB
Sexual con compañero con inf. aguda	Inmunización + IGHB
Sexual con compañero con inf. crónica	Inmunización

Hepatitis C

Desde 1989 se ha reportado la descripción del agente causal de la hepatitis no A no B identificado como virus de la hepatitis C (VHC). Hasta el momento actual todos los esfuerzos por visualizar el virus al microscopio

electrónico han sido infructuosos; ha sido identificado por técnicas de biología molecular.

CAUSA

El virus C es un virus ARN, que es semejante a los flavivirus y pestivirus por su estructura, los cuales pertenecen a la familia de los *Arbovirus*.

Está constituido por 10 000 nucleótidos formando una gran poliproteína de aproximadamente 3 000 aminoácidos. Tiene un tamaño aproximado de 45 nanómetros.

Diversos estudios han permitido identificar varias regiones del genoma del virus:

Una región codificada, la cual traduce dos tipos de proteínas virales que son: las proteínas estructurales que van a formar la nucleocapsida, core (C) y la envoltura (E); y las proteínas no estructurales que comprenden sobre todo enzimas, utilizadas para diferentes funciones: las regiones NS1, NS2, NS3, NS4 y la NS5.

Una región no codificada, constituida por una región 5' y una región 3'.

El reciente avance de la Biología Molecular ha hecho posible la clasificación genotípica del virus, basada en la secuencia de nucleótidos a partir de las áreas más estables, ya que el virus presenta otras porciones estructurales o no con gran inestabilidad. El genotipo muestra variantes geográficas que es necesario conocer para poder adecuar las pruebas serológicas a las características encontradas en la región evaluada.

A diferencia de lo que ocurre con otros agentes virales de la hepatitis, donde el genotipaje tendría interés puramente científico, algunos estudios han demostrado la importancia clínica de la determinación genotípica del VHC, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento, constituyendo la respuesta al Interferón el dato de mayor interés. Todos los reportes coinciden en señalar que las hepatitis inducidas por el genotipo II (1b) responden menos frecuentemente al tratamiento que los otros genotipos y desafortunadamente este es el genotipo aislado en nuestro país (Fig. 113.29).

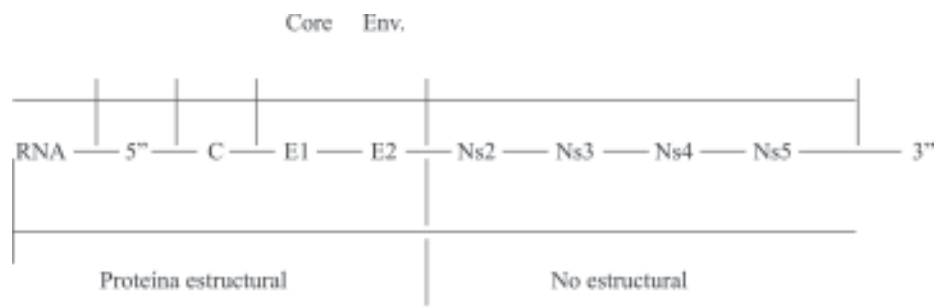


Fig. 113.29. Genoma del VHC.

El desarrollo de test serológicos efectivos para la identificación del VHC ha hecho posible el estudio de la epidemiología de este tipo de hepatitis. En Estados Unidos se han identificado anticuerpos contra el VHC en el 1,4 % de la población general y entre el 0,1 y 0,7 % de los donadores voluntarios de sangre sanos. Esta prevalencia es mayor en los países subdesarrollados.

En los niños y adolescentes, el rango de prevalencia es de 0,2 % para los menores de 12 años y de 0,4 % entre los 12 y 19 años. La seroprevalencia varía entre los individuos de acuerdo con los factores de riesgo.

Estudiando diferentes grupos de población se ha reportado que la prevalencia de antiVHC es alta a escala mundial, oscilando entre 0,5 y 6 % lo cual nos explica los diferentes medios de transmisión de la infección: vía parenteral y no parenteral, constituyendo la vía parenteral la principal, sin embargo, existen personas infectadas (del 40 al 60 %) que no tienen un factor de riesgo aparente y se les ha denominado casos esporádicos o de la comunidad.

Vías de transmisión. El VHC es transmitido primariamente a través de sangre y derivados contaminados y menos efectivamente por medio de las secreciones humanas corporales.

El ARN VHC ha sido identificado en la saliva, orina, semen y líquido ascítico.

Desde 1992, cuando se incorporó al screening de la sangre un test serológico de segunda generación para detectar anticuerpos contra el virus de la hepatitis C, el riesgo de infección por vía sanguínea se ha reducido a un estimado de 0,001 % por cada unidad de sangre transfundida. También es importante que todos los productos de inmunoglobulinas disponibles sean VHC negativos y en caso contrario someterlos a la inactivación.

Otra vía para la transmisión del virus es el uso e intercambio de agujas contaminadas u otros equipos para usar la vía i.v. por los drogadictos ilegales.

La transmisión nosocomial es generalmente rara, pero todo el personal de salud debe conocer los riesgos de adquirir la infección y aplicar todas las medidas de control de la infección y los procedimientos de descontaminación. Cuando estas medidas se cumplen, los riesgos de contraer la infección de este personal es el mismo que el de la población general, aproximadamente 1 al 2 %.

La prevalencia de la infección por el VHC entre los pacientes sometidos a hemodiálisis es aproximadamente del 10 % y algunos centros reportan valores muy altos (60 %). Estas cifras alarmantes de infección han sido atribuidas a que no se han aplicado las medidas de control adecuadas, este riesgo aumenta con el número de años que el paciente recibe la hemodiálisis.

Aunque el virus de la hepatitis B puede transmitirse por contacto directo (vía sexual), parece que en la hepatitis C esto es menos frecuente. Estudios realizados en las esposas de pacientes con infección crónica por el VHC revelan un riesgo de transmisión bajo, sin embargo, se reporta que aproximadamente el 15 % de pacientes con infección aguda por VHC tienen una historia de contacto sexual con una o más personas sin que presenten otros factores de riesgo.

La transmisión del VHC de hombre a mujer y entre homosexuales, parece ser más eficiente que la transmisión de mujer a hombre, esto ocurre con menor frecuencia que con el virus de la hepatitis B y el VIH.

La transmisión vertical del VHC de una madre positiva a su hijo, durante el período perinatal ha sido reportada. También una madre VIHpositiva aumenta los riesgos de la transmisión vertical por el VHC en caso de coinfección. Para las mujeres VIHnegativas que están infectadas por el VHC el riesgo de transmisión vertical es del 5 %. Para las mujeres coinfectadas con el VIH y el VHC el riesgo de transmisión del VHC es de 14 % o aún mayor.

Estudios realizados señalan una prevalencia de infección por el VHC por medio de contactos no sexuales en el hogar del 4 %, pero muchos clínicos consideran que este riesgo es menor. Teóricamente esta transmisión pudiera realizarse por intermedio de: cuchillas de afeitar, cepillos de dientes u otros objetos del hogar que puedan contaminarse con la sangre (Cuadro 113.25).

Cuadro 113.25. Factores de riesgo para la infección por el VHC.

- La sangre y sus derivados (especialmente antes de 1992).
- Drogadictos por vía i.v.
- Uso intranasal de la cocaína.
- Hemodiálisis crónicas.
- Madre VHC+ sobre todo si es también VIH+.
- Heridas o punciones con objetos contaminados por sangre en el personal de salud.
- Contacto sexual con personas VHC+ (bajo).
- Historia de tatuajes, objetos penetrantes, intercambio de objetos personales que estén contaminados con sangre.

El período de incubación varía entre 6 a 12 semanas con un promedio de 7 a 8, que puede ser más corto cuando la infección se adquiere al recibir sangre o sus derivados, especialmente el factor VIII, donde el período de incubación puede ser hasta de 2 días.

La infección aguda es similar a la producida por los demás virus hepatotrópicos. No existen alteraciones histológicas patognomónicas de la hepatitis C, sin embargo, se han identificado cuatro lesiones que se presentan con mayor frecuencia que en la infección por el VHB, que son: lesión de los conductillos biliares, agregados o folículos linfoides, esteatosis macrovesicular y material parecido a los cuerpos de Mallory.

La biopsia a pesar de sus limitaciones es de gran utilidad para evaluar la actividad y la fibrosis hepática, pues da información para el uso de la terapia antiviral, el seguimiento de la progresión de la fibrosis y para evaluar la presencia concomitante de esteatosis o sobrecarga de hierro. En los pacientes con indicadores que señalan un mejor pronóstico como aquellos infectados por los genotipos 2 y 3 o con transaminasas normales persistentes, la indicación de la biopsia para evaluar el tratamiento es debatible.

Muchos gastroenterólogos con gran experiencia recomiendan la biopsia a no ser que esté presente una obvia contraindicación.

La apoptosis de los hepatocitos puede jugar un papel importante en su patogenia. Lesiones patomorfológicas de aumento de la apoptosis han sido identificadas. El core del VHC exhibe ambas acciones, apoptóticas y antiapoptóticas. Esto puede ocurrir en ausencia de un aumento significativo de las transaminasas, explicando la falta de correlación entre la actividad bioquímica y las lesiones histológicas.

El efecto del interferón pudiera ser mediado por la inducción de la apoptosis.

PATOGENIA

El VHC parece causar la lesión primaria por mecanismos citopáticos, pero la respuesta inmune juega un importante papel en la eliminación del virus y en la resolución de la enfermedad por una parte, y para la patogénesis de la lesión hepática, por la otra. Todo lo contrario a la situación en la infección crónica por el VHB, la respuesta de las células T citotóxicas en la infección crónica por el VHC es fuerte, policlonal y multiespecífica, pero incapaz de aclarar el virus del hígado. En resumen, este mecanismo inmunológico hasta el momento es desconocido. El componente citopático parece ser moderado, pues la infección aguda es típicamente la menos severa de todas las infecciones por los virus hepatotrópicos.

Infección aguda. El genoma del VHC y sus proteínas han sido visualizados dentro del hepatocito, pero los estimados de la proporción de células infectadas son variables e inciertos, por lo que la determinación del genoma ARN del VHC en la sangre se usa como sustituto de la replicación intrahepática. En la replicación aguda, el ARN aparece en el plasma a los pocos días de la infección con

valores máximos a las 6 a 10 semanas independiente del pronóstico. El control de la viremia es individual con patrones transitorios o permanentes de la replicación asociada con el inicio de la respuesta específica de los linfocitos T CD4+ y CD8+ (citotóxicos). La viremia puede rebotar después que la infección está marcadamente controlada, lo que puede ser un preludio de persistencia viral. El daño hepático se monitorea por los niveles de las transaminasas liberadas en el suero después de la lesión hepatocelular.

La hepatitis C es una infección inmunopatológica, pues coincide temporalmente con la expansión de los linfocitos T CD4+ y los CD8+ y la adquisición de un fenotipo activado.

Curiosamente, la infección aguda puede resolverse sin un aumento de las transaminasas. Esto pudiera reflejar un control no citopático de algunas infecciones por medio de las citoquinas elaboradas por las células T (interferón gamma) pero pudiera o también explicado por la infección relativa de pocos hepatocitos y que los linfocitos citotóxicos pudieran limitar su extensión.

Infección crónica. Las células específicas CD8+ pueden supervivir por años en el hígado infectado y de esta forma controlar parcialmente el avance de la replicación viral. Los niveles de la viremia permanecen relativamente estables en los sujetos con infecciones crónicas aunque difieren entre los pacientes. La relación entre la carga viral y los linfocitos T CD8+ son conflictivas. La combinación de ambos mecanismos antígeno específico y antígeno no específico son necesarios para explicar la lesión hepática.

En resumen, el hepatocito es la diana natural del VHC y posiblemente el linfocito B. El aclaramiento del virus está asociado con el desarrollo y persistencia de una fuerte respuesta virus específica por medio de los linfocitos T citotóxicos y los linfocitos T helper. En muchos casos, la viremia persiste y se acompaña de un grado variado de infección y fibrosis del hepatocito. Se sugiere que por lo menos el 50 % de los hepatocitos están infectados por el VHC en pacientes con hepatitis crónica.

Las células dendríticas en pacientes con infección crónica no pueden estimular la respuesta de las células T tan eficientemente como en los controles sanos y la resolución de la infección restaura su función. La propensión del virus a la infección crónica pudiera ser atribuida a su habilidad en alterar la función de las células dendríticas.

Marcadores virales. Las pruebas serológicas del VHC se basan en el desarrollo de los anticuerpos frente a los antígenos del virus, ya que no se han desarrollado antígenos detectables en la sangre. La determinación de los anticuerpos contra el virus utilizando el método Enzima Linked Immunosorbent Assay (ELISA) de 3ra. generación detecta los anticuerpos en un lapso de 4 a 10 semanas en

la infección aguda y también en pacientes con infección crónica. Los resultados obtenidos con el test de ELISA pueden ser confirmados o no por el test RIBA (Recombinant Immunoblot Assay) de 1ra. o 2da. generación.

Durante la fase precoz de la infección primaria por el VHC existe un intervalo antes de la aparición de los anticuerpos, durante el cual el único medio diagnóstico es la detección del virus en el suero o tejido hepático. En el momento actual, esta investigación se basa en la detección del ARN del VHC en el suero, mediante la técnica de la Reacción de Polimerasa en Cadena (PCR), la cual amplifica enormemente el número de segmentos del ARN viral (ARN-VHC) en el suero, es un indicador sensible y fiable de infectividad, además, nos permite identificar los pacientes potencialmente infecciosos que no tienen aún una respuesta de los anticuerpos.

Actualmente, existen otros métodos diagnósticos para detectar los anticuerpos mediante técnicas del quimioluminiscencia, así como para identificar el ARN específico del virus en los cortes histológicos de las biopsias hepáticas por el método de hibridación in situ.

Para llegar al diagnóstico definitivo, una vez que el ELISA es positivo, se confirmará por el RIBA. Si el RIBA es indeterminado o positivo, es deseable la detección de las secuencias del ARN viral mediante el PCR, y su positividad confirma el diagnóstico de infección por el VHC y además es indicador de infectividad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hepatitis aguda es usualmente subclínica y no hay factores que indiquen su evolución a las formas crónicas.

El patrón clínico de la hepatitis aguda por el virus C suele ser similar al de los otros virus hepatotrópicos. Los síntomas de infección aguda pueden incluir malestar, anorexia, dolor abdominal y algunos pacientes pueden presentar ictericia. Por otra parte, la infección por el VHC desarrolla una enfermedad completa en solo una minoría de los casos. Muchos son asintomáticos o tienen solamente ligeros síntomas y no parecen estar enfermos para reclamar atención médica, ignorando su enfermedad. La mayoría de los pacientes con infección crónica no recuerdan ningún episodio en el pasado que pudiera ayudar a identificar la infección aguda. La presencia de un test de anticuerpos al VHC negativo no descarta la posibilidad de una infección por el VHC. En los pacientes en que se sospeche una infección hepática aguda debe indicarse la determinación del ARN por PCR para el diagnóstico.

Entre el 75 y el 85 % de los pacientes inicialmente expuestos al VHC eventualmente desarrollan una infección crónica, una cifra muy superior que la reportada en la infección por el VHB. En los niños y los ado-

lescentes el aclaramiento espontáneo del virus es mayor. La mayoría de los pacientes infectados por el VHC permanecen asintomáticos por espacio de años o décadas y se descubre por el hallazgo accidental de las transaminasas elevadas como parte de un examen médico de rutina, o por medio de un test positivo en un screening en un donante de sangre realizado de rutina.

Los exámenes de laboratorio en los pacientes con infección por el VHC son marcadamente variables. Del 60 al 70 % de los infectados crónicos tienen persistentes valores elevados de ALAT, el resto puede presentar valores intermitentes o persistentes normales, aunque los niveles del virus en los pacientes con valores normales de ALAT son indistinguibles de los valores de casos con ALAT elevada. También pacientes con valores normales de ALAT, pueden tener una biopsia hepática anormal. De esta forma una valoración simple normal y aún repetida de los valores de ALAT no excluye la infección crónica por el VHC.

Estudios de seguimiento han reportado que el 20 % de los pacientes con hepatitis crónica por el VHC, desarrollan cirrosis del hígado dentro de 20 años después de la infección y entre 1 y 4 % de los pacientes con cirrosis desarrollan carcinoma hepatocelular que probablemente resulta por la necrosis e inflamación crónica, más bien que por efecto oncogénico del virus. Algunos pacientes evolucionan a estas formas severas de la enfermedad en un período corto (5 años), determinado por distintos factores como son: infección concomitante con el VHB o el VIH, enfermedades hepáticas crónicas (enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa 1 antitripsina) entre otras, el abuso del alcohol o drogas hepatotóxicas (Fig. 113.20).

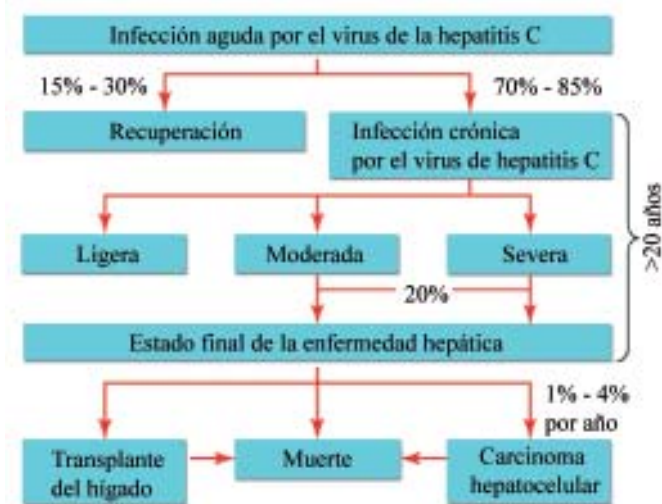


Fig. 113.20. Historia natural de la infección por el VHC.

Los pacientes con infección crónica por el VHC están en riesgo de adquirir hepatitis fulminante por coinfección con otros virus, y esto hace necesaria la vacunación.

El VHC puede asociarse con manifestaciones clínicas extrahepáticas como: vasculitis de vasos pequeños, vasculitis cutánea, neuropatía periférica, glomerulonefritis membranoproliferativas, síndrome nefrótico, anemia aplásica, artritis, eritema multiforme y por último se asocia con la cryoglobulinemia mixta.

Posterior al comienzo del cuadro clínico entre los 6 meses y un año, del 20 al 30 % de los pacientes normalizan las cifras de aminotransferasas, negativizan los antiVHC y desaparece el ARN-VHC (curación).

Por todo lo antes expuesto, en cuanto a la evolución de la enfermedad podemos asegurar que la infección por el VHC no es una enfermedad benigna y ni los marcadores séricos actuales del VHC, ni la actividad de las aminotransferasas expresan el grado de afectación hepática, por lo que es necesario llevar a cabo el estudio histológico de estos pacientes. La infección por el virus C ha sido asociada con diferentes enfermedades donde la enfermedad hepática se presenta en una forma más severa, entre las cuales tenemos, la infección por el virus B, la hepatitis autoinmune tipo II y el alcoholismo.

El riesgo de hepatitis crónica es mayor que en los restantes virus y el de hepatitis fulminante es bajo.

Afecciones linfoproliferativas y autoinmunes asociadas. El VHC es conocido como un virus hepatolinfotrópico como sugiere la presencia de replicación viral activa o latente en los linfocitos en la periferia de pacientes con hepatitis C o cryoglobulinemia mixta. La infección del tejido linfoide pudiera ser un reservorio que contribuya marcadamente a la persistencia del virus, que en unión de la característica quaciespecies del virus le permite escapar de la vigilancia inmune y favorecer su persistencia. Estas características biológicas pudieran explicar la presencia de una constelación de afecciones linfoproliferativas y autoinmunes en los pacientes. Se ha propuesto que la infección por este virus ejerce un estímulo crónico sobre el sistema inmune que facilita el desarrollo y selección de clones anormales.

Asociación entre el VHC y enfermedades linfoproliferativas y autoinmunes:

Asociación probada:

- Vasculitis cryoglobulinémica.
- Porfiria cutánea tardía.

Asociación significativa:

- Hepatitis autoinmune.
- Linfoma no Hodgkin de células B.
- Gammapatías monoclonales.

Asociación posible:

- Síndrome sicca.
- Periarteritis nodosa.
- Fibrosis pulmonar.
- Polidermatomiosítis.
- Liquen plano.

Coinfección con el VIH

La historia natural de la infección por el VHC se acelera en los pacientes VIHpositivos con un aumento en la velocidad de progresión a la cirrosis hepática, asociada al carcinoma hepático y muerte. El nuevo tratamiento con antirretrovirales a altas dosis (TARSA) ha mejorado el pronóstico de esta coinfección al restaurar la respuesta inmune.

La coinfección además de acelerar la progresión de la enfermedad, está asociada a cambios en las funciones cognoscitivas y psiquiátricas disminuyendo la calidad de vida, todo lo cual afecta potencialmente el cuidado del VIH.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección se realiza por medio de la identificación de los anticuerpos del virus en la sangre. Los test incluyen el inmunoensayo enzimático ELISA como prueba de rutina y el test de inmunoblot recombinante (RIBA) como prueba confirmatoria. Estas pruebas tienen una sensibilidad del 97 % y una especificidad de más del 95 %. La prueba de RIBA fue el primer test confirmatorio disponible, pero en la actualidad se prefiere el de ARN VHC empleando el PCR, que puede ser cualitativo (que revela si el virus está presente o no) o cuantitativo que identifica niveles bajos. El ARN del VHC puede ser detectado en el suero o en el plasma entre 1 ó 2 semanas después de la exposición. Otro test adicional de importancia pronóstica es el análisis del genotipo del VHC, que refleja disparidades en las secuencias genéticas entre diferentes poblaciones virales. De los 6 genotipos mayores designados del 1 al 6, los genotipos 1, 2 y 3 son los más frecuentes en Estados Unidos; el 70 % pertenece al tipo I. La infección por el VHC producida por el genotipo 1 tiene la menor respuesta al tratamiento antiviral y parece que requiere un tiempo más prolongado de tratamiento (de 6 a 12 meses) (Fig. 113.21).



Fig. 113.21. Algoritmo diagnóstico de la hepatitis C basado en los test serológicos.

TRATAMIENTO

Medicamentos.

El interferón alfa 2b recombinante solo o en combinación con la ribavirina están aprobados para el tratamiento de la infección crónica por el VHC. Con el empleo de la monoterapia con interferón alfa 2b por un tiempo de 12 meses se consigue solo del 10 al 20 % de respuesta sostenida. Los factores asociados con un porcentaje bajo de respuesta a esta forma de tratamiento son: la presencia del genotipo 1, una carga viral muy alta y la presencia de cirrosis.

El tratamiento combinado resulta en una respuesta sostenida del 40 %, sin embargo, menores porcentajes se presentan con el tratamiento combinado en los pacientes con el genotipo 1, que es el genotipo más frecuente en Cuba.

En 1998, se aprobó el rebetron, una combinación terapéutica que incluye el interferón alfa-2b y el agente antiviral ribavirina para el tratamiento de la infección crónica por el VHC en pacientes que recayeron después de un curso con interferón. Posteriormente, se aprobó emplearlo en los pacientes como tratamiento inicial.

En los pacientes tratados con rebetron que previamente habían tenido buenas respuestas al interferón, pero que recayeron, el 49 % a los que se les administró el tratamiento combinado por 6 meses tuvieron una respuesta virológica sostenida, comparada con el 5 % en aquellos en que se empleó solamente el interferón alfa-2b.

Estos resultados se han obtenido con adultos, no existen estudios publicados en niños.

La anemia hemolítica es una complicación frecuente en los pacientes que reciben ribavirina.

El empleo de una nueva forma de interferón (interferón pegylado) formado por la unión de una molécula de (polietilén glicol) con una molécula de interferón, es una forma novedosa de empleo del interferón, que está actualmente en estudio con buenos resultados.

Actualmente se recomienda la siguiente opción para los pacientes no tratados previamente, la combinación de interferón pegylado por inyección subcutánea una vez a la semana asociado con la ribavirina por vía oral. Esta combinación puede archivar una respuesta virológica sostenida en el 42 al 46 % de los casos con genotipo-1 y del 80 % en los casos con genotipo 2 y 3.

Hepatitis D

En 1997, *Rizzetto* describió en Turín un nuevo sistema antígeno-anticuerpo en el núcleo de los hepatocitos de los pacientes infectados con el virus de la hepatitis B AgsHB positivo, el cual ha sido llamado agente Delta VHD, y se trata de una partícula de ARN viral, muy pequeña, circular, de cadena simple y con el genoma rodeado por el antígeno de superficie del virus B. Es considerado un virus defectivo o incompleto que solo existe en coinfección con el VHB que lo necesita para su replicación y supervivencia.

EPIDEMIOLOGÍA

No produce infección sin la ayuda del VHB. El VHD puede causar una infección al mismo tiempo que el VHB (coinfección) o puede infectar una persona ya infectada crónicamente con el VHB (sobreinfección), existiendo mayor frecuencia de producirse una hepatitis crónica o una cirrosis. Su transmisión es similar a la infección por el VHB. La vía de transmisión parenteral es la más importante ruta de infección, pero este agente puede también ser transmitido sexualmente. Se ha reportado transmisión sexual en heterosexuales y homosexuales. La transmisión de la madre al recién nacido (vertical) es poco frecuente. La transmisión intrafamiliar puede ocurrir entre portadores de AgsHB. La infección por el VHD es diagnosticada más frecuente en los drogadictos que emplean la vía i.v., pacientes con hemofilia y en los inmigrantes de áreas endémicas. Las medidas de prevención contra la infección por el VHB también previenen el VHD. Es poco frecuente en pediatría, pero debe ser considerado cuando ocurre una forma fulminante.

El período de incubación de la sobreinfección por el VHD es aproximadamente de 2 a 8 semanas. Cuando ambos virus infectan simultáneamente (coinfección) el período de incubación es similar al de la hepatitis B (45 a 160 días) con un promedio de 90 días.

PATOGENIA

La patología del VHD no se diferencia de la producida por el VHB excepto que el daño es más severo. Contrario al VHB, causa lesiones directas por mecanismos citopáticos. Los casos más severos de la infección por el VHB son debido a la coinfección con este virus. Las sobreinfecciones son más frecuentes en los países desarrollados.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas serológicas utilizadas para el diagnóstico son el antígeno y el anticuerpo contra el virus de la hepatitis delta (AgVHD, el antiVHD IgM, el antiVHD IgG y el ARN VHD). Los anticuerpos IgM se presentan 2 a 4 semanas después de la coinfección y de 10 semanas después de la sobreinfección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El virus de la HD causa hepatitis solamente en las personas que tienen una hepatitis B aguda o crónica; el VHD necesita del VHB y no puede producir infección en su ausencia. La importancia de esta infección es su capacidad de convertir un portador asintomático, o una infección moderada por el VHB, en una forma de curso más severo, fulminante o rápidamente progresiva.

La infección con el VHB y el VHD es similar a la producida por el VHB, pero su progresión hacia una forma fulminante es mayor. La infección crónica por este virus se asocia con un incremento en la respuesta inflamatoria con una progresión hacia la cirrosis del 75 %.

En la sobreinfección la forma aguda es muy rara; la crónica es más común. El riesgo de formas fulminantes es mayor. La evolución a largo plazo en los niños no es conocida. Se han realizado seguimientos en estos niños por períodos de 5 a 12 años donde la hepatitis crónica se presentó en el 83 % de los casos y el 26 % evoluciona hacia la cirrosis, lo que habla de la severidad de la enfermedad en la edad pediátrica.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hepatitis crónica por el virus delta con interferón reduce la replicación viral y disminuye los valores de las aminotransferasas séricas, pero la recaída es frecuente después de suspender el tratamiento.

PREVENCIÓN

La vacunación contra el VHB previene la infección por el VHD.

Hepatitis E

En 1980 se describe un nuevo virus de la hepatitis, también denominado virus no A no B (VHE) de transmisión entérica. Se trata de un virus RNA de forma esférica, clasificado como perteneciente a la familia *Caliciviridae*, género *Calicivirus*; no ha sido aislado, pero ha sido clonado por medio de técnicas moleculares.

EPIDEMIOLOGÍA

La transmisión del VHE es por vía fecal-oral. Es más frecuente en los adultos que en los niños y tiene una alta mortalidad en las mujeres embarazadas. Se han reportado casos en forma epidémica en Asia, África y México. Los casos esporádicos se han identificados en países en desarrollo y entre turistas que visitan zonas endémicas. Los brotes casi siempre están relacionados

con contaminación del agua y alimentos. El aislamiento de un virus en un cisne en Estados Unidos que está estrechamente relacionado con el VHE en humanos, aumenta la posibilidad de un reservorio zoonótico para el VHE. El período de transmisibilidad después de una infección aguda se desconoce, pero la eliminación por las heces fecales del virus y la viremia ocurre durante 2 semanas. La infección crónica parece no ocurrir.

El período de incubación es de 50 días aproximadamente, y afecta a adolescentes y adultos jóvenes con mayor frecuencia. En un estudio realizado en Cuba se demostró la presencia del VHE en pacientes con hepatitis aguda viral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La sintomatología clínica incluye: fiebre, dolor abdominal, íctero, coluria, acolia e hipocolia, prurito, hepatoesplenomegalia, predominando la forma anictérica. El curso es benigno, no evoluciona hacia formas crónicas, pero en las embarazadas como ya ha sido señalado, durante los dos últimos trimestres del embarazo, la incidencia de la hepatitis fulminante es del 32 % con índices de mortalidad elevados.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza por medio de la determinación de la IgM antiVHE en el suero o por la determinación del ARN VHE por medio del PCR en el suero o en las heces fecales. Al parecer los IgM antiVHE se elevan en el suero antes de que las aminotransferasas aumenten al máximo, y desaparecen a los 6 meses. Este marcador indica infección reciente.

Los anticuerpos IgG antiVHE, persisten por más tiempo en suero que los IgM y son indicadores de inmunidad.

COMPLICACIONES

El VHE está asociado con una alta prevalencia de formas fulminantes y muerte en las mujeres embarazadas.

PREVENCIÓN

Hasta el momento no está disponible una vacuna para su prevención. No hay pruebas que indiquen que las inmunoglobulinas sean efectivas en su prevención. En áreas endémicas, el uso de un pool de inmunoglobulinas ha sido reportado como beneficioso.

TRATAMIENTO

Es puramente sintomático, no se dispone de un tratamiento causal.

Hepatitis G

En la década de los años 60 se comenzó a hablar del virus G (VHG), cuando un cirujano en Chicago sufrió de hepatitis aguda de causa desconocida y su suero fue

capaz de provocar enfermedad, al ser inoculado a un simio y por las iniciales del cirujano se le denominó agente GB (VGB). En 1995, los investigadores reconocieron tres serotipos a los que denominaron GB virus A, B y C.

CAUSA

El VHG ha sido identificado en pacientes con hepatitis crónica utilizando el PCR. Es un virus ARN de cadena simple que se incluye en la familia Flaviviridae y comparte el 27 % de homología con el VHC.

EPIDEMIOLOGÍA

El VHG ha sido reportado en adultos y niños al nivel mundial y está presente en cerca del 1,5 % de los donantes de sangre en Estados Unidos y en los pacientes VIH positivos (coinfeción). La infección ha sido reportada en el 10 al 20 % de los adultos con infección crónica por el VHB y el VHC, indicando que la coinfección es una ocurrencia común. La principal ruta de transmisión es a través de las transfusiones, pero también por medio del trasplante de órganos. Otros factores de riesgo importantes para la infección incluyen la inyección de drogas, hemodiálisis y las relaciones homosexuales y bisexuales, indicando que la transmisión sexual puede ocurrir. La transmisión vertical transplacentaria parece ser rara y ha sido asociada con altos títulos de virus maternos, cuando esto ocurre, la infección usualmente se hace persistente en los lactantes.

El período de incubación es desconocido.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la hepatitis por el VHG puede causar infección crónica y viremia, es una causa rara de inflamación hepática y en muchos pacientes la infección es asintomática. Las evidencias histológicas de la infección por el VHG son raras y las aminotransferasas séricas usualmente son normales. Aunque altos niveles de RNA VHG están presentes en la sangre, el hígado no es un sitio significativo de replicación. No hay evidencias efectivas que indiquen que el VHG cause enfermedad crónica o fulminante y la coinfección parece no modificar el curso o severidad de la infección concurrente con el VHB y el VHC.

DIAGNÓSTICO

La infección por el VHG puede ser diagnosticada solamente por la identificación de los genomas virales por medio del test del PCR que no está ampliamente disponible. No existe un test serológico disponible.

En los estudios de estos virus queda mucho por investigar y aclarar en cuanto a métodos diagnósticos, epidemiología, manifestaciones clínicas, posibilidades terapéuticas, por ahora se sabe que es un virus ARN capaz de producir hepatitis aguda y crónica que se transmite por medio de la sangre y sus derivados demostrándose también una viremia persistente.

Bibliografía

Adenovirus

Rachel Y. Moon. Adenovirus Infections. *Pediatric in Review*. 1999;20:1-4

Larry K. Pickering, George Peter and Carrol J. Baker. *Red Book* 2,000. American Academy of Pediatrics. 2,003.

R. Strausberg et al. Adenovirus and transient encephalopathy. *Pediatrics*. 2,001;107:a69.

Joanne M. Langey, MD, MSc. Adenovirus. *Pediatrics in Review*, en español. Vol.25, No-10.391-396. Diciembre de 2005.

Coronavirus

Kamps and Hoffmann. SARS Reference-07-2003. *Flying Published*.

Enterovirus

Richard E. Behrman MD, Robert M. Kliegman MD, y Hai B, Jenson MD. Nelson, *Text Book of Pediatrics* 17th. 2003
Editor W.B Saunders Company Philadelphia.

Gripe

Nancy J. Cox and Keiji Fukuda. *Influenza. Infectious Diseases Clinic or Noryh America*. 1998;12:27-38.

Stephen R. Luter. *Influenza Year 2,000 Update. Pediatric Medicine Consensus Report*. Feb. 2,001.

Larry Pickering and George Peter and Carol J Baker. *Editors. Red Book* 2,000. American Academy of Pediatric. 2,000

Richard E. Behrman MD, Robert M. Kliegman MD and Hal B. Jenson MD. Nelson. *Text Book of Pediatrics* 17th, 2003
Editor W:B. Saunders Company. Philadelphia.

Hantavirus

Larry K. Pickering, George Peter and Carol J. Baker. *Editors. Red Book* 2,000. American Academy of Pediatric. 2,000

C. A. Hart and B. Bennett. Hantavirus: an increasing problem. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 1994;88:347-358.

Abigail M. Shafer, Jordan W. Tappore. Hantavirus Pulmonary Syndrome en California. *Clinical Infectious Diseses*. 1994;19:1105-1109.

Herpes virus

David W. Kimberlin MD. Human herpes viruses 6 y 7. *Review article. Pediatrics Infects DIS. Jornal* 1998; 17: 59-68.

L.M.Huang. C. Y. Lee, M.Y. Liu and P. I. Lee. Primary infectious of human herpes virus 6 and 7. *Acta paediatr* 1997; 86: 604- 608.

Chang y. Cesarman E. Pessin M S. Identification of herpes virus like DNA secuencias in AIDS associated Kaposi Sarcoma. *Science* 1994; 266: 1865-1869.

Christopher D Hillier, Krista V. Lankford, John D. Robak, Theresa W. Gillespie and Leslie. Silberstein Transfusion of the HIV seropositive patient. *Transfusion Medicine Revió*. 1999; 13: 1-17.

Richard E. Behrman, Robert M Kliegman, and Hal B. Jenso. Nelson, *Textbook of Pediatrics* Editors. Filadelfia. W.B. Saunders Company. 2003.

Larry K. Pickering, George Peter and Carol J Baker. *Editors. Red Book*. 2000. American Academy of Pediatrics. 2000.

Ronit Sarid PhD, Avraham Klepfish, MD and Ami Schattner. MD. *Virology, Pathogenic Mechanisms and Associates Diseases of Kaposi Sarcoma associatec HV-8*. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:941-949.

Ebstein Barr

John L. Sullivan. Epstein-Barr virus lymphoproliferative disorders. *Seminar in Hematology*. 1998;25: 269:279.

Purtillo Davis T. X linked lymphoproliferative disease. *Seminar Immunopathol*. 1991;13:181-197.

Joseph S. Pagano. Epstein-Barr virus. The first human tumor virus and its role in Cancer. *Proceeding f of the Association of American Physicians*. 1999;6:573:580.

David Liebowitz. Epstein-Barr virus and cellular signaling pathway in Lymphomas from immunosuppressed patients. The New England Journal of Medicine. 1998;338:1413-1421.

Anne K. Junker. MD. Epstein Barr virus. Pediatrics in Review. Vol-26, No-3 March 2005.

Richard E. Behrman MD, Robert M. Kliegman MD, and Hal B. Jenson MD. Nelson Text Book of Pediatric 17th edition. W.B Saunders Company Philadelphia

Papiloma virus

Fuju Chang, Lijuan Wang, Stina Syrjanen and Kari Syrjanen. Human Papillomavirus Infections in the Respiratory Tract. American J. Otolaryngology. 1993; 13:210-224.

Larry K. Pickering George Peter and Carrol J. Baker. Editors. Red Book 2,000 American Academy of Pediatrics. 2,003.

Robert Steinbrook MD. The potencial of human papillomavirus vaccine. NEJM, Vol354;11:1109-1112. 2006 March 16.

Ian H. Frazer. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. Nature Reviews Immunology 2004;4: 46-55.

Parainfluenza

Athanasios G. Kaditis and Ellen R. Wald. Viral croup: current diagnosis and treatment. Pediatric Infect Dis. J. 1996;17:827-34.

Garry C. Geelhoed. Croup. Pediatric Pulmonology. 1997;23:370-374.

Larry K. Pickering, George Oeter and Carol J. Baker. Red Book 2,000 American Academy of Pediatrics. 2,000.

Parvovirus B19

Osaki M. Matsubara, Iwasaki T. Babak. Severe aplastic anemia associated with human parvovirus B19 infection in a patient without underlying disease. Ann Hematology. 1999;2:83-86.

McNamara PJ. Ramanan R. Survival of a preterm neonate with late onset hydropic fetales due to parvovirus B19 infections. Acta Paediatr. 1998;10:1088-1089.

Larry K. Pickering, George Peter and Carol J. Baker. Editors. Red Book 2,000. American Academy of Pediatrics. 2,000.

John W. Harris. Parvovirus B19 for the Hematologist. American Journal of Hematology 1992;39:119-130.

Richard E. Behrman MD, Robert M. Kliegman MD, Hal B. Jenson MD, Nelson Textbook of Pediatrics 17th Edition. 2003 Editors W.B. Saunders Company. Philadelphia.

Parotiditis

Eli Gold. Almost Extinct Diseases: Measles, Mumps, Rubella y Pertussis. Pediatrics in Review 1996;17:120-127.

Larry K. Pickering, George Peter and Carol J. Baker. Editors. Red Book 2,000 American Academy of Pediatrics. 2,000

Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman and Hal B. Jenson MD. Nelson Text Book of Pediatrics 17th Edition W.B Saunders Company Philadelphia. 2003

Julia A. McMillan, Catherine D. DeAngelis. Ralph D. Feigin and Joseph B. Warshaw Oski's Pediatrics. Principles and Practice. 3rd Edition. 1999 Lippincott Williams & Williams. Philadelphia.

Poliomielitis

Larry K. Pickering, George Peter and Carol J. Baker. Editors. Red Book 2,000. American Academy of Pediatrics. 2,000.

Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman and Hal B. Jenson MD. Editores. Nelson. Text Book of Pediatrics. Philadelphia. W.B Saunders Company 2003.

M. Cruz. Editor, Tratado de Pediatría. Barcelona 1994. ESPAXIS.

Polyomaviruses

Richard E Behrman MD., Robert M. Kliegman MD and Hal B. Jenson MD. Nelson Text Book of Pediatric 17th edition. Editor: W. B. Saunders Company. Philadelphia. 2003.

Priones

Larry K- Pickering, George Peter and Carol J. Baker. Editors. Red Book 2,003 American Academy of Pediatrics.

James A. Mastriani. The Prion Diseases. J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 1998;11:78-97.

Rabia

Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman and Ann M. Arvin. Editores. Nelson. Tratado de Pediatría. Madrid. McGraw-Hill. Interamericana. 1998.

Larry K. Pickering, George Peter and Carol J. Baker. Editors. Red Book 2,000. American Academy of Pediatrics. 2,000

Frederick A. Murphy and Neal Nathanson. The emergence of New Virus Diseases. An overview. Seminars in Virology, 1994;5:87-102.

Chitra S Mani MD, Dennis L. Murria MD. Rabies. Pediatrics in Review. 2006;27:129-136. No-4 April.

Rhinovirus

Larry K. Pickering MD, George Peter, MD Carol J. Barker. Red Book 2003. 25th edition. Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics.

Rotavirus

Larry K. Pickering, George Peter and Carrol J. Baker. Editors. Red Book 2,003. American Academy of Pediatrics. 2,003

Ellen S. Bass MD, MHP, Dante A. Pappano, MD, MPH, Sharon G Humiston, MD, MPH. Rotavirus. Pediatrics in Review Vol.28; No-5: 183-191 Mayo 2007.

Norovirus

Widdowson M.A. Monroe S.S y Glass R.I. Are noroviruses emerging. Emerging Infectious Diseases. 2005; 11 (5) 735-737

Rubéola

Cesar Rosa. Rubella and Rubéola. Seminars in Perinatology. 1998; 22:318-322

M. Cruz. Editor. Tratado de Pediatría. Barcelona Espaxs S.A. 1994.

Larry K Pickering, George Peter and Carol J. Baker. Editors. Red Book American Academy of Pediatrics. 2,003

Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman and Hal B Jenson MD Text Book of Pediatric 17th. Nelson, Editor. W.S. Saunders Company. Philadelphia.

Sarampión

Cesar Rosa. Rubella and Rubeola. Seminars in Perinatology. 1998; 22:318-322.

Larry K. Pickering, George Peter and Carol J. Baker. Editors. Red Book . American Academy of Pediatrics. 2,003.

Julia A. McMillan, Catherine D. DeAngels, Ralph D. Feigin and Joseph S. Warshan. Oski's Pediatrics. Principles and Practice. 3th edition 2000- Editor Lippincott. Williams & Wilkins.

Varicela/zoster

C. Jo White. Varicella Zoster Virus Vaccine. Clinical Infectious Diseases 1997;24:753-63.

Rhonda G. Kost and Stephen E. Straus. Postherpetic Neuralgia Pathogenesis, Treatment and prevention. The New England J. of Medicine. 1996; 335:32-34.

Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman and H.B Jenson. Textbook of Pediatrics. Saunders Company. 2003.

Larry K. Pickering, George Peter and Carol J. Baker. Editors, Red Book 2,000 American Academy of Pediatrics. 2,000 Committee on Infectious Disease. Pediatrics Vol-120, No-1 July, page 221-231. 2007.

Ulrich Heininger and Jane F. Seward. Varicela. Pediatrics in Review. Vol.368 October 14, 2006. Pages 1365-1375.

VCM

Haywood L. Brown and Mary P. Albernaty. Cytomegalovirus Infection. Seminars in Perinatology, 1998;22:260-266

Key Numazaki, Shunzo Chiba. Current aspects of diagnosis and treatment of cytomegalovirus infections in infants. Clinical and Diagnostic Virology. 1997;8:169-181.

Larry K. Pickering, George Peter and Carol J. Baker. Editors. Red Book 2,000 American Academy of Pediatrics. 2,000.

Behrman R.E, Kliegman R.M. and Jonson H.B Textbook of
Pediatrics. 17 edition. Saunders Company -2003
Stuart P. Aller MD* y Beth Marshall, MD* Cytomegalovirus
Infections. Pediatric Review. 2007;Vol-28:No-3 page-92-100.

VII

Paul E. Palumbo. Anteretroviral therapy of HIV infection in
children. Pediatric Clinic of North America. 2,000;1:155-169.
Harold W. Jaffe and Gerald Schochetman. Group O Human
Immunodeficiency virus-1 infections. Infectious Disease Clinic
of North America. 1998;12:39-46.
James O Kann and Bruce D. Walker. Acute Human
Immunodeficiency Virus Type-1 Infection. The New England
Journal of Medicine; 1998;339:33-39
Donal P. Kotler. HIV in Pregnancy. Gastroenterology Clinic of
North America. 1998;27:269-280.
Karin Nielsen, and Yvonne J. Bryson. Diagnosis HIV infection in
Children. Pediatric Clinic of North America 2,000;47:39-63.
Katherine Luzuriaga and John L. Sullivan. Viral and
Immunopathogenesis of vertical HIV-1 Infection. Pediatric
Clinic of North America, 2,000;47:65-78.
Omar R. Abuzaitoun and Omelda Celine Hanson. Organ-Specific
Manifestations of HIV disease in Children. 2,000;47:109-125.
Catherine Peckham and Diana Gibb. Mother-to Child transmission of
HIV. The New England Journal of Medicine. 1995;333:295-302.
Larry K. Pickering, George Peter and Carol J. Baker. Editors. Red
Book 2,003. American Academy of Pediatrics. 2,003
Behrman R.E, Kliegman R.M, and Jenson H.B. Textbook of
Pediatrics. Saunders company W.B USA. 2003.
Hoosen M. Coovadia and col. Mother to child transmission of
HIV-1 infection during exclusive breastfeeding in the first 6
months of life. The Lancet, Vol-369 March 31 2007.

Virus atípicos

Robin Carder, William Weson. Atypical viral exanthems. New
rashes and variations on old themes. Contemporary
Pediatrics 2002;2:111.

Virus del herpes

Laura E. Riley. Herpes Simplex virus. Seminars in
Perinatology. 1998;22:284-292.
Mark Schomogyi, Anna Wald, Lawrence Corey. Herpes Simple
virus-2 infectious. Infectious Disease Clinic of North
America. 1998;12:47-59.
Eric C. Uren et al. Herpes simple virus 3ncephalitis in
pediatrics. 1993;12:1001-1006
Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman, Ann M. Arvin.
Editores. Madrid. McGraw-Hill Interamericana. 1998.
Larry K Pickering, George Peter and Carol J. Baker. Editors. Red
Book 2,000 American Academy of Pediatric. 2003.
Craig S. Miller. Viral Infections in the Immunocompetent Patient.
Dermatology Clinic. 1996;14:225-240.

Virus del oeste del Nilo

David Rimlaud, Jeffery Soplan y David S. Stephens. West Nile
Virus Southeast Conference. Emerging Infectious Diseases.
2003;9:897-898.
Nicholas Komar, Stanley Langevin, Steve Hinten, Nicole Nemeth,
Eric Edwards, Danielle Hettler, Brent Davis, Richard Bowen
and Michel Bunning. Experimental Infection of North
American birds with the New York 1999 Strain of West Nile
Virus. Emerging Infectious Diseases. 2003;9:311-321.
Laura G. Goddard, Amy E. Roth, William K. Reisen and Thomas W.
Scott. Vector Competence of California Mosquitoes for West
Nile Virus. Emerging Infectious Diseases. 2002;8:1385-1390.

Virus sincitial respiratorio

L. Frankel, Melinda T. Derish. Respiratory Syncytial-induced
Respiratory Failure in Pediatric Patient. New Horizons.
1999;7:335-346.

Melvin I. Marks. Respiratory Syncytial Virus Infections. Clinical
Pediatrics; 1992;11: 688-690.

Larry K. Pickering, George Peter and Carol J Baker. Editors. Red
Book 2,000. American Academy of Pediatric. 2,000
Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Subcomité on
diagnosis and management of bronchiolitis. Pediatrics 2006;
118: 1774-1793.

HMPV

Rosalind L. Smyth, Meter J M Openshaw. Bronchiolitis. The
Lancet 2006;368:312-322.

Dengue

Martínez E. Dengue y dengue Hemorrágico. Aspectos clínicos.
Salud Pública Mex 1995; 37 Suppl: 29-44.
Istúriz RE, Gubler DC, Brea del Castillo J. Dengue and Dengue
Hemorrhagic Fever in Latin America and the Caribbean. Infect
Dis Clin N Amer 2000; 14(1): 121-140.
World Health Organization. Dengue Haemorrhagic Fever.
Diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva, 1997.
P.p. 1-84.
Organización Panamericana de la Salud. Dengue y dengue
hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y
control. Publicación Científica No. 548, 1995. P.p. 1-109
Guzmán MG, Martínez E, Riveron R, Kourí G. Clinical and
serologic study of Cuban children with dengue hemorrhagic
fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS). PAHO Bull 1987;
2 (3):270-278.
Martínez E. La prevención de la mortalidad por dengue: un espacio
y un reto para la atención primaria de salud. Rev Panam Salud
Pública 2006; 20(1):60-74.

Hepatitis A

Committee on Infectious Diseases. Hepatitis A Vaccine
Recommendations. Pediatrics Vol-120 No-1 July 2007 page
189-199.
American Academy of Pediatrics. Hepatitis A. In: Pickering LK, ed
Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious
Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, Ill American Academy
of Pediatrics; 2003:280-289.

Hepatitis B

William M. Lee. Hepatitis B Virus Infection. The New England
Journal of Medicine. 1997;337:1733-1745.
Larry K. Pickering, George Peter and Carol J. Baker. Editors. Red
Book 2,000. American Academy of Pediatric. 2,000.
Jay H. Hoofnagle MD. Hepatitis B preventable and now treated.
N. Engl J. Med. 2006; 354: 1074-1076. March 9.
Carla S. Coffin, MD, Samuel S. Lee MD. Chronic Hepatitis B-
Who should be treated. Medscape General Medicine. 2006;
8(1):75.

Hepatitis C

Ira M. Jacobson. Managing Chronic Hepatitis C Virus Infection.
Hospital Physician. 2,001:Jan:34-41.
Keyur Patel, Andrew J. Muir and John G. McHutchison.
Diagnosis and treatment of chronic hepatitis V infections.
B:M:J 2006; 332: 1013-1017 (April-39)
David G. Bowen and Christofer M- Walker. Adaptive Immune
Responses in Acute and Chronic Hepatitis C virus infections.
Nature 436; 946-952 (August 18) 2005.

Hepatitis D

Richard E. Behrman MD. Robert M. Kliegman MD. And Hal B.
Jenson. MD. Textbook of Pediatrics Nelson 17th edition.
2003. W. B. Saunders Company. Philadelphia

Hepatitis G

M. Gary Brook. Sexual transmission y prevention. Sex Transm Inf,
1998;74:395-3398.

Hongos

Jesús Perea, Elena García García

Micosis

La incidencia de las infecciones micóticas oportunistas han aumentado dramáticamente a partir de 1960 siguiendo a la aplicación de nuevas modalidades terapéuticas que traen como resultado la disfunción del sistema inmune.

Varios factores son responsables de este incremento de las infecciones micóticas oportunistas:

- El incremento del tratamiento quimioterápico para una variedad de enfermedades malignas o no.
- El cada vez mayor número de pacientes que reciben transplante de órganos.
- La epidemia del SIDA.

Las alteraciones inmunológicas que predisponen a las infecciones por los hongos son entre otras: alteraciones de la inmunidad celular y humoral, disminución en el número y función de los granulocitos y los macrófagos y la inmunorregulación anormal.

También los pacientes con enfermedades malignas, diabetes mellitus, enfermedades pulmonares crónicas, malnutrición, abuso del alcohol y las drogas, son susceptibles a las infecciones oportunistas por los hongos.

Las infecciones micóticas pueden ser divididas en endémicas y oportunistas. En general, el verdadero hongo patógeno (endémico) infecta a las personas sanas individualmente y el hongo oportunista infecta solamente a los pacientes inmunocomprometidos.

Los hongos son organismos eucarióticos, unicelulares, abundantes en el ambiente, pero raramente causan enfermedad. Entre las aproximadamente 100 000 especies de hongos conocidos, solamente unos pocos causan enfermedad. Las células micóticas son mayores y genómicamente más complejas que las bacterias. Sus paredes celulares contienen ergosterol y polisacáridos y sus antígenos son ricos en glicoproteínas y polisacáridos.

Los agregados tubulares de las células micóticas son denominadas hifas. Si ellas son atadas por tabiques se llaman pseudohifas, las células micóticas separadas se llaman formas de levaduras o esporas y los cuerpos formados de esporas son llamados conidias.

Los factores de virulencia de los hongos son parecidos a los de las bacterias: cápsula, escasas moléculas de adhesión, toxinas radicales libres, etc. De esta forma, los hongos pueden desarrollar las mismas respuestas de re-

acción hística que las bacterias, variando de reacciones exudativas a reacciones necrotizantes o granulomatosas.

El diagnóstico de estas infecciones micóticas está basado en el examen microscópico y en los cultivos. La identificación del hongo en una sección de tejido y muestra citológica se facilita con el empleo de coloraciones especiales tales como la coloración de Schiff-ácido periódico y la de Gomori's plata methenamine.

La infección micótica humana se clasifica por su localización, en superficial (limitada a la piel y el TCS) y profunda o sistémica.

La mayoría de las infecciones micóticas se adquieren por medio de la inhalación, por la que comienzan localizándose en los pulmones. Esta primera lesión pulmonar puede curar o progresar hacia una forma crónica prolongada o diseminarse y localizarse en otros órganos o sistemas. Raramente la piel y el aparato digestivo pueden ser el sitio primario de la infección, especialmente en los pacientes inmunodeprimidos.

Infecciones micóticas más frecuentes en el niño

- *Candida albicans*.
- *Cryptococcus neoformans*.
- *Malassezia furfur*.
- *Aspergillus*.
- Histoplasmosis (*Histoplasma capsulatum*).
- Blastomycosis (*Blastomyces dermatidid*).
- Coccidioidomycosis.
- Sporotrichosis.
- Mucormycosis.
- *Pneumocystis carinii* ahora conocido por *jirovecii*.

Aspergillosis

Comprende un grupo de enfermedades causadas por un género de hongos monomórficos formadores de micelios llamado *Aspergillus*. En raras ocasiones causa enfermedad en los niños sanos, pero es segundo solamente de la *Candida* como agente causal en las infecciones micóticas en los pacientes inmunodeprimidos.

CAUSA

La mayoría de las infecciones en los niños son producidas por el *Aspergillus fumigatus* (AF), son menos frecuentes las infecciones por: *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans* y *A. terreus*.

EPIDEMIOLOGÍA

Las especies *Aspergillus* tienen una distribución universal, sus conidias se pueden aislar con facilidad del suelo y de las vegetaciones en descomposición.

La mayor parte de los casos infectados por este hongo pueden tener afectado el SI, sobre todo la fagocitosis y el riesgo de adquirir la infección está relacionada directamente con la duración de la neutropenia.

La principal vía de transmisión del hongo es por medio de la inhalación del conidio-esporo transportada por el aire, que colonizan el aparato respiratorio superior e inferior. Brotes nosocomiales de aspergillosis pulmonar invasiva han tenido como causa la cercanía de construcciones a los hospitales o clínicas o fallas en los sistemas de ventilación.

La transmisión directa de persona a persona no ocurre, mientras que la transmisión directa por inoculación de las lesiones de la piel o heridas ha sido señalada. La ingestión y aspiración bronquial puede también transmitir la infección.

En los niños inmunodeprimidos las formas locales están en riesgo de desarrollar formas invasivas.

El período de incubación se desconoce.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las formas clínicas de la aspergillosis son muy variadas:

Se presentan 3 grandes síndromes:

- Síndrome de hipersensibilidad caracterizado por:
 - Asma.
 - Alveolitis alveolar extrínseca.
 - Bronconeumonía alérgica por aspergillosis.
- Síndromes saprofitos (no invasivos)
 - Otomicosis
 - Sinusitis.
 - Aspergiloma.
- Enfermedad invasiva.

Síndromes de hipersensibilidad

Asma. Esta puede ser desencadenada o precipitada por la inhalación de los esporos del aspergillo, que dispara una respuesta mediada por la IgE y se produce el broncoespasmo. Los síntomas son inespecíficos e incluyen un inicio agudo con sibilancias en ausencia de infiltrado pulmonar o fiebre.

Alveolitis alveolar extrínseca. Es una neumonitis por hipersensibilidad que se presenta en niños, no atópico después de exposiciones repetidas al polvo orgánico. El *Aspergillus* es una de las muchas sustancias orgánicas que producen este síndrome.

Su patogenia es desconocida, pero pudiera representar una afección por inmunocomplejos.

Las manifestaciones clínicas se presentan 4 a 6h después de establecerse el contacto con el agente desencadenante y se expresan por fiebre, tos y falta de aire. Al examen físico del aparato respiratorio se auscultan estertores roncós, pero no sibilantes. La eosinofilia está ausente en sangre y en los esputos, y el estudio radiológico del tórax nos muestra un infiltrado intersticial difuso. Los pacientes sometidos a una exposición crónica pueden desarrollar una fibrosis pulmonar irreversible.

Aspergillosis alérgica broncopulmonar. Esta afección complica el 10 % de los pacientes con asma o fibrosis quística.

Se manifiesta por episodios de sibilancias, expectoración de tapones mucosos parduscos, ligero grado de fiebre, eosinofilia e infiltrados transitorios.

La colonización crónica de las mucosas produce una respuesta exagerada de IgE (reacción tipo-I) y de la IgG (reacción tipo-III) que produce broncoespasmo recurrente y la presencia en los rayos X de infiltrados pulmonares transitorios.

La expulsión de espirales mucosas que contienen micelios es un sello de esta enfermedad. Estudios radiológicos en el estadio agudo nos muestran opacidades alveolares transitorias o recurrentes e impactos bronquiales (sombras en dedo de guante). En esta afección se presentan como algo típico la presencia de bronquiectasias en los lóbulos superiores o en las centrales. Estas bronquiectasias y el engrosamiento peribronquial dan lugar a la aparición de unas imágenes en forma de líneas de tranvía en las radiografías de tórax.

El diagnóstico requiere de los siguientes criterios:

- Obstrucción bronquiolar paroxística reversible (asma).
- Reacción cutánea inmediata al antígeno del AF o la presencia de IgE específica al AF.
- Aumento de la inmunoglobulina E.
- Eosinofilia.
- Anticuerpos serios precipitantes frente al AF.
- Bronquiectasias proximales.

Las bronquiectasias proximales fueron consideradas en sus inicios como patognomónicas, pero el empleo actual de la tecnología moderna (TAC) ha demostrado que este hallazgo puede no ser tan útil para el diagnóstico como se pensaba.

La enfermedad presenta tres estadios en su progresión en años: en el primer estadio hay respuesta a los esteroides; en el segundo, la infección se hace dependiente de los esteroides, y el final, evoluciona hacia la fibrosis pulmonar.

Síndromes saprofitos (no invasivos)

Otomicosis. El agente causal más frecuente es el *A. niger* y más raramente el *A. fumigatus*; las coinfecciones con *S. aureus* o *Pseudomonas aureoginosa* que se presentan en la tercera parte de los pacientes, son frecuentes. Esta forma de infección es rara en los lactantes y niños mayores. La infección crónica, que en muchos casos es unilateral, se manifiesta por dolor de oídos, picazón en el conducto auditivo y una sensación de llenura en el oído, acompañado de otorrea

y disminución de la audición. La mayoría de los casos tienen el antecedente de una otitis crónica subyacente con colonización posterior del hongo. El examen otoscópico puede ayudar al diagnóstico por la presencia de conidias y micelios.

Sinusitis. La enfermedad de los senos perinasales no invasiva puede presentar tres formas clínicas:

- La sinusitis crónica indolente que está localizada en un solo seno y se manifiesta de una forma de infección crónica que no responde al tratamiento. El estudio radiológico de los senos perinasales es inespecífico mostrando un engrosamiento de la mucosa sin lesiones óseas. El curetage endoscópico es curativo en la mayoría de los casos.
- El aspergiloma de los senos. Es raro en los niños. Se presenta con síntomas nasales de larga evolución que a los rayos X presenta una masa solitaria en los senos etmoidales o maxilares y la lesión ósea es variable. Su extirpación quirúrgica endoscópica es el tratamiento indicado.
- Sinusitis alérgica. Es una respuesta alérgica a la colonización por las especies de AF en primer lugar y menos frecuente al *A. lunata*. Ocurre en niños con pólipos nasales o episodios previos de sinusitis, así como antecedentes de múltiples cirugías. Se caracteriza por síntomas de sinusitis crónica con eliminación de tapones oscuros nasales. El estudio histológico de la secreción nasal revela mucus espeso, eosinófilos y pocas hifas. El examen radiológico típicamente revela invasión de varios senos con áreas hipodensas, calcificaciones ocasionales y erosión ósea.

Aspergiloma. Se desarrolla en una cavidad preexistente en el pulmón como un bronquio pobremente drenado, una cavidad preexistente, etc. Puede complicar a la tuberculosis pulmonar, la fibrosis quística, la histoplasmosis, la blastomycosis o la sarcoidosis. Raramente los aspergiloma complican las formas invasivas.

La colonización y proliferación del hongo ocurre en la cavidad sin invasión vascular y se presenta como una masa de hifas y bridas dentro de la cavidad preexistente (micetoma, bola de hongos). El niño afectado está asintomático aunque puede presentar tos y hemoptisis.

El estudio radiológico nos muestra una masa de tejido blando redondeada dentro de la sombra aérea de la cavidad. El tratamiento varía desde la observación hasta la intervención quirúrgica.

Enfermedad invasiva

Se caracteriza por la infiltración de las hifas de las estructuras vasculares, trombosis y necrosis focal.

Se presenta casi exclusivamente en los pacientes inmunocomprometidos con neutropenia y una enfermedad subyacente en la mayor parte de los casos. También está presente entre los antecedentes; el empleo de agentes que causan disfunción de los neutrófilos (esteroides) y después de la quimioterapia citotóxica o terapia inmunosupresiva (transplante de órganos).

La infección primaria invasiva ocurre en cualquier sitio donde la conidia transmitida por el aire, pueda colonizar y germinar, como la piel y el aparato respiratorio.

La forma clínica más frecuente es la aspergilosis pulmonar invasiva. En los niños con neutropenia marcada, la diseminación es consecuencia de la extensión directa del foco primario o por siembra hematogena en lugares distantes.

Aspergilosis pulmonar invasiva. Su agente causal más frecuente es el AF, ocurre en la mayoría de los casos, pero no siempre, en los pacientes inmunocomprometidos. En ambos casos, inmunocomprometidos o no, el inicio es agudo con fiebre, tos, disnea y dolor pleurítico, que en los estudios radiológicos del tórax presenta infiltraciones pulmonares principalmente nodulares. En pacientes con enfermedad granulomatosa crónica, la extensión directa del pulmón a la pared costal ha sido reportada.

La aspergilosis pulmonar invasiva no es detenida por las barreras anatómicas del parénquima pulmonar, pues puede invadir la pleura visceral, el espacio pleural, los músculos intercostales, las costillas, el pericardio y el mediastino.

El diagnóstico se confirma por la identificación histológica de la invasión de las hifas de los vasos sanguíneos y el cultivo del hongo en la biopsia o por medio de la detección del antígeno en el lavado bronquioalveolar. Otras formas de localización son:

- La otitis externa.
- Sinusitis.
- Piel.
- Ojo. Endoftalmitis.
- SNC. Es la segunda localización de las formas invasivas. Aspergilosis cerebral, muy rara. También en forma de abscesos únicos o múltiples, meningitis, abscesos epidurales o hemorragia subaracnoidea.
- Endocarditis.
- Osteomielitis.

DIAGNÓSTICO

La presencia en la muestra hística o en el lavado broncoalveolar de las hifas ramificadas dicotómicamente, utilizando coloraciones específicas para los hongos (hidróxido de potasio en 10 %, coloración de Gomori) es sugestivo de las infecciones por el *Aspergillus*. Para un

diagnóstico definitivo se requiere el aislamiento del hongo por medio de cultivos específicos (sabouraud dextrosa o infusión media corazón- cerebro).

La biopsia de la lesión puede ser necesaria en ocasiones para confirmar el diagnóstico. Las pruebas serológicas no tienen un valor establecido en el diagnóstico de la aspergillosis invasiva.

En la aspergillosis alérgica el diagnóstico se sugiere por la presencia de un síndrome clínico típico acompañado de valores elevados de la IgE total y de la IgE específica, eosinofilia y una prueba cutánea positiva al antígeno del hongo.

En los niños con fibrosis quística el diagnóstico es más difícil debido a que la presencia de sibilancias, eosinofilia y la prueba cutánea positiva no asociados con la infección, frecuentemente están presente.

TRATAMIENTO

El tratamiento indicado es el amphotericin B a la dosis altas (1,0 a 1,5 mg/kg/24h) en las formas invasivas. Este tratamiento debe mantenerse durante 4 a 12 semanas de acuerdo con la evolución clínica, ocasionalmente puede ser más prolongado.

Algunos expertos recomiendan la asociación con itraconazol o rifampicin, pero otros expertos no creen que esta asociación ofrezca algún beneficio.

Las fórmulas lipídicas del amphotericin B deben ser consideradas en los niños refractarios a la forma convencional. Las ventajas de las formulaciones lipídicas serían: el aumento de la dosis diaria hasta 10 veces la dosis convencional, mantienen altas concentraciones en el SER (pulmón, hígado y bazo) y marcado descenso en la toxicidad. Su seguridad y eficacia en los niños menores de un mes no ha sido establecida.

El itraconazol es una alternativa para las formas no meníngeas y en los casos intolerantes o refractarios al amphotericin B. También puede usarse en las formas ligeras o moderadas de la infección por el AF.

La alergia broncopulmonar es tratada con esteroides. El tratamiento antimicótico sistémico no está indicado.

El incremento de las defensas del organismo es fundamental en la recuperación de las formas invasivas. Es importante conseguir lo antes posible la normalización de la neutropenia, reducir las dosis de esteroides si están usándose y sea posible su disminución y controlar otros factores relacionados con la inmunodepresión. El tratamiento antimicótico en presencia de neutropenia no cura la infección invasiva, solamente estabiliza la infección. Si la recuperación de la neutropenia no se realiza

en una o dos semanas, con dosis altas de amphotericin B convencional, la infección puede progresar a pesar del tratamiento. La intensidad y la duración de la neutropenia pueden ser disminuidas con el empleo de los factores de crecimiento hematopoyéticos recombinantes de las colonias.

También es importante reducir o eliminar el esteroide. El resultado del tratamiento en los pacientes con neutropenia en la forma clínica pulmonar invasiva es incierto. Se recomienda mantener el tratamiento hasta que se establezca o desaparezcan las lesiones, lo que habitualmente requiere varios meses, en los pacientes que se recuperan de la neutropenia.

MEDIDAS DE CONTROL

Gran parte de las infecciones invasivas son nosocomiales adquiridas en el hospital. La presencia de un grupo de casos de formas invasivas nosocomiales en una institución requiere una investigación en busca de un curso común del hongo.

Una reciente publicación sobre el estudio de un brote de infecciones invasivas por el AF nosocomiales, encontró como fuente común, la contaminación del aire en el sistema de climatización (aire acondicionado) del hospital y en los sitios de construcción. Por lo tanto, deben adoptarse las medidas de control adecuadas para evitar estas contaminaciones, con la cooperación de todo el personal del hospital, los reparadores y los constructores. Deben usarse filtros de alta eficiencia en los sistemas del aire acondicionado cuando sea posible y cambiarlos regularmente en las zonas o áreas del hospital con pacientes con marcada neutropenia.

Blastomycosis

Es una micosis piogranulomatosa, sistémica, causada por el *Blastomyces dermatitidis* (BD). Se presenta en los pacientes con sistema inmune normal, contrario al comportamiento de otras micosis oportunistas que suelen infectar a los pacientes inmunocomprometidos.

CAUSA

El BD es un hongo dimórfico que crece en forma de levadura en los tejidos humanos y en forma de micelios (saprofitos) en la naturaleza. Las conidias producidas por las hifas de la fase micélica, son infecciosas para los humanos.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección puede ser epidémica o esporádica. Es poco frecuente en los niños, y se reportan del 2 al 10 % de casos en los niños <15 años.

Aunque difícil de aislar del suelo, el BD ha sido recuperado en tierras húmedas y calientes, enriquecidas con desechos orgánicos incluyendo vegetales pútridos, maderas podridas y deposiciones de aves. Las personas que permanecen largo tiempo en áreas boscosas de regiones endémicas, como los cazadores o los trabajadores de los bosques tienen un riesgo mayor de infección.

La transmisión de persona a persona no se produce.

El período de incubación es de 30 a 45 días.

PATOGENIA

La patogenia de la BD es muy similar al de la histoplasmosis. La infección pulmonar es el resultado de la inhalación de las conidias, en los pulmones, donde la resistencia natural mediada por los neutrófilos, monocitos y macrófagos alveolares fagocitan y matan las conidias. También se ha señalado que los macrófagos alveolares inhiben la conversión de las conidias a las formas de levadura. Esta resistencia natural explica el por qué esta infección es raramente reportada como agente oportunista y que en casos de epidemia muchos casos no desarrollen la enfermedad. Las conidias que escapan a esta resistencia son rápidamente convertidas en los tejidos en levaduras, que son más resistentes a la fagocitosis. La pared celular fina de la levadura se piensa que es antifagocítica, contribuyendo a su virulencia. Recientemente ha sido identificado el antígeno WWI-1 como un importante factor de virulencia.

Las esporas que sobreviven a la acción de los macrófagos, pueden producir neumonía o diseminarse a otros órganos por vía sanguínea o linfática. La inmunidad humoral no confiere resistencia, siendo la inmunidad celular (linfocitos T antígeno específicos y los macrófagos activados). La respuesta inmune consiste en la migración de neutrófilos y macrófagos hacia el foco infeccioso, lo que produce una respuesta supurativa. Una respuesta piogranulomatosa con necrosis asociada, es distintiva de la infección por el BD.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad es asintomática en la gran mayoría de los casos. En los pacientes sintomáticos las formas clínicas más frecuentes son: la forma pulmonar y la forma extrapulmonar o sistémica.

Formas pulmonares. La blastomycosis pulmonar tiene 3 formas de presentación: neumonía aguda, neumonía crónica y los infiltrados pulmonares asintomáticos.

Los pacientes con neumonía aguda, recuerdan aquellos que presentan las formas bacterianas con sus síntomas clásicos: fiebre, escalofríos y tos productiva con

esputos purulentos y en un grupo importante de pacientes presentan hemoptisis y en algunos casos se presenta el eritema nudoso. El estudio radiológico del tórax puede mostrar opacidades de distribución lobar no específica o formas segmentarias.

En los pacientes con la forma crónica los síntomas tienen una duración de 2 a 6 meses e incluyen: pérdida de peso, sudores nocturnos, fiebre con producción de esputos y dolor torácico. Estos pacientes recuerdan otras enfermedades crónicas y un error diagnóstico puede ocurrir, si no se tiene presente esta entidad. La cavitación es rara.

Las formas infiltrativas pulmonares asintomáticas se observan en los pacientes con formas extrapulmonares, en algunos casos se identifican por medio de un estudio radiológico de rutina o durante la evaluación de una enfermedad no relacionada.

Formas extrapulmonares. Piel y tejido subcutáneo. Es la forma clínica más frecuente de las manifestaciones extrapulmonares; está presente en el 40 al 60 % de los casos.

Las lesiones de la piel pueden ser de dos tipos mayores: verrucosa y ulcerativa. Las formas verrucosas tienen un borde irregular, elevado, bien definido con costras y abscesos subcutáneos. Las formas ulcerosas tienen cambios histológicos similares a la forma verrucosa y tienen los bordes apilados y su base contiene exudado.

Otras localizaciones. La osteomielitis por BD se reporta en el 25 % de los casos extrapulmonares y puede ser el primer motivo de consulta. Radiológicamente no puede ser diferenciada de la producida por otros hongos, bacterias o enfermedades neoplásicas. Histológicamente presentan granulomas, necrosis o supuración. Las localizaciones más frecuentes son: vértebras, pelvis, sacro, cráneo, costillas y huesos largos.

Aparato genitourinario. Es el cuarto en orden de frecuencia después del pulmón, piel y huesos. Como los varones son los más afectados, la prostatitis y la orquiepididimitis son reportadas más frecuentemente.

SNC. Está presente en el 5 al 10 % de los casos de las formas diseminadas e incluyen: meningitis o más comúnmente abscesos epidurales o cerebrales.

Pacientes inmunodeprimidos. Hasta hace poco tiempo no se consideraba a la infección por BD como asidua en los pacientes inmunodeprimidos, a pesar de conocerse que se asocia frecuentemente a la diabetes mellitus y al alcoholismo. Con el incremento de la población VIH positivo, de los pacientes transplantados y de los tratados con inmunosupresores, la infección por el BD ahora es conocida como una infección oportunista en ellos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de la BD depende del aislamiento del hongo de cualquier tejido o exudado. Todo lo contrario de lo que ocurre en algunas infecciones nosocomiales por hongos, no ocurre colonización por el BD, por lo que su aislamiento en cualquier muestra clínica implica enfermedad activa. El diagnóstico se realiza por las características histológicas de la levadura como: no encapsulada, con una yema de base ancha y doble pared retráctil celular, adoptando la forma de 8, en las muestras procesadas con hidróxido de potasio al 10 %.

En los niños que no expectoran, el diagnóstico de neumonía requiere proceder invasivos como los lavados bronquiales o las biopsias.

Hasta que se disponga de una prueba antigénica, el diagnóstico de BD depende de la visualización del hongo en los smears, en los tejidos o en los cultivos.

La prueba enzimática inmunoabsorbente es el test serológico más sensible (98 al 100 %).

TRATAMIENTO

En las neumonías no complicadas se puede esperar una regresión espontánea siempre asociada con una buena monitorización.

El tratamiento de elección es el amphotericin B para las formas severas. Las formas ligeras o moderadas se recomienda el uso por vía oral de itraconazol (dosis en el niño, 5 a 7 mg/24h) fluconazol o ketoconazole, bien solos o después del empleo de amphotericin B. El itraconazol no debe usarse en el tratamiento de las formas meníngeas, pues no adquiere concentraciones efectivas en el LCR. La duración del tratamiento debe ser de por lo menos 6 meses.

Candidiasis

La candidiasis es causada por varias especies del género *Candida*. El primer género formal fue el de monilia y el término moniliasis es todavía frecuentemente utilizado.

Existen 200 especies de candidas de las cuales solo el 10 % son patógenas para los humanos y la más frecuente es la *Candida albicans* (moniliasis) que está presente en el 60 al 80 % de los casos. Otras especies son: *Candida tropicales*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida lipolytica*, *Candida stellatoidea*, presentes sobre todo en pacientes inmunocomprometidos.

La *Candida* ocurre en 3 formas morfológicas; el Blastosporos, oval o redondo o células levadura de un diámetro de 3 a 6 mm, la Chlamydoesporos de doble pared,

con un diámetro de 7 a 17 mm usualmente al terminal final de la pseudohifa y el Pseudomycelium que es una masa de pseudohifas y representa la fase hística de la *Candida*.

La *Candida* crece aeróbicamente en los medios de cultivo de rutina del laboratorio, pero puede requerir varios días de incubación.

Con la mejoría de la supervivencia de los recién nacidos de bajo peso al nacer, la candidiasis diseminada (CD) se ha hecho presente y frecuente en los servicios de recién nacidos en los hospitales obstétricos. La incidencia de la CD puede ser tan alta como el 5 % de los recién nacidos con muy bajo peso al nacer.

CAUSA

La candida es frecuentemente aislada del aparato digestivo y de la flora normal de los adultos. El embarazo incrementa la colonización vaginal de <20 % a >30 % y el 10 % de los recién nacidos a término tienen el aparato digestivo y el respiratorio colonizados los primeros 5 días de vida. La colonización de los <1 500 g llega al 30 %. La colonización de la piel se produce después de las 2 semanas de edad.

Los factores de riesgo en los neonatos de cualquier edad gestacional son: la cirugía abdominal, el soporte ventilatorio, el mantenimiento de catéteres intravasculares por tiempo prolongado, alimentación parenteral y el empleo de antibióticos de amplio espectro.

PATOGENIA

El sobrecrecimiento de la *Candida* en la superficie mucocutánea y la colonización de la punta de los catéteres favorecen la entrada de la infección clínica que está relacionada con la carga de la inoculación.

La dificultad que tiene el recién nacido en el control, localización y erradicación de la infección por candida, parece estar centrado en un impedimento relativo de los mecanismos de defensa específicos y no específicos.

La diseminación hematogena, la vasculitis resultante y los nódulos miliares en varios órganos (pulmón, riñón, corazón, ojos, meninges y aparato digestivo) son las más dominantes expresiones en las infecciones sistémicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS NEONATALES

Formas locales. El muguet o candidiasis bucal pseudomembranosa, es una infección superficial de la mucosa que afecta el 3 % de los recién nacidos normales. La adquieren de su madre al pasar por el canal del parto, apareciendo 7 a 10 días después del nacimiento.

Las placas de muguet invaden la superficie de la mucosa y tienen una localización muy variada: labios, velo del paladar, lengua y la cavidad bucal. Cuando se desprenden o extirpan las placas, pueden aparecer zonas punteadas de hemorragia que ayudan al diagnóstico. El muguet suele ser asintomático, aunque puede acompañarse de dolor y dificultad para alimentarse. Los casos leves no necesitan tratamiento. En los demás, el tratamiento inicial sería el empleo de una suspensión de nistatina y en los casos rebeldes debe usarse la violeta genciana en forma de tintura.

Dermatitis del pañal. Es la infección más frecuente producida por las *Candidas*. La infección primaria se localiza en las zonas intertriginosas del periné en forma de un eritema papuloso y confluyente con pápulas rojas satélites. La dermatitis del pañal puede presentarse como complicación de un tratamiento no racional de los antibióticos y puede en algunos casos, infectar otras dermatosis. En los casos con dudas diagnósticas se recomienda tratar todos los casos de erupción en la zona del pañal como si fueran infecciones por candidas. El tratamiento indicado es el empleo de un antimicótico tópico (nistatina) o clotrimazole. Si presenta síntomas marcados de inflamación puede utilizarse la hidrocortisona tópica al 1 % durante 1 ó 2 días.

Infección neonatal sistémica

Las manifestaciones sistémicas varían en agudeza y severidad. La fungemia puede ser asintomática o estar asociada con sepsis y *shock*. La candida produce enfermedad severa entre el 2 y el 5 % de los <1 500 g. Los factores de riesgo en estos casos son: administración de antibióticos de amplio espectro y por tiempo prolongado, mantenimiento de los catéteres intravasculares por más tiempo del normado, alimentación parenteral y malnutrición.

Sus manifestaciones clínicas simulan las de la sepsis bacteriana, con distrés respiratorio, apnea, inestabilidad térmica y síntomas y signos abdominales. El 50 % de los casos presentan manifestaciones cutáneas de infección por la candida, que se manifiestan en algunos casos como eritrodermia difusa o lesiones pustulovesiculosas, en las cuales se aísla la candida en >50 %. También hay casos subclínicos con candiduria persistente o con manifestaciones clínicas francas de falla renal, hipertensión, riñón palpable, abscesos renales o papilitis necrótica. También pueden detectarse bolas de hongos en el sistema colector con obstrucción e hidronefrosis. En estos casos es de gran utilidad el ultrasonido. También se pueden pre-

sentar localizaciones de la infección en el hígado y el bazo identificadas por el ultrasonido o el TAC.

La tercera parte de los casos presentan invasión del SNC, que puede ser asintomática, por lo que debe realizarse una punción lumbar a todas las infecciones sistémicas independiente de los síntomas y signos del SNC.

La endoftalmitis está presente en el 20 al 50 %, por lo que los exámenes repetidos de la retina son indispensables. Esta lesión comienza con una coriorretinitis y puede invadir el vítreo. Los exudados en forma de bolas de algodón son típicos.

La osteoartritis está presente en el 20 % de las formas sistémicas.

La enfermedad vascular varía de una vasculitis de la aorta o la vena cava hasta una endocarditis. Los trombos infectados en los vasos y aurícula derecha no son raros. Los estudios por necropsias encuentran el 70 % de pacientes con neumonías sin evidencias radiológicas. Los cultivos del tubo endotraqueal no son predictivos de infección pulmonar.

Infección en los niños inmunocompetentes

CAUSA

La *Candida albicans* causa del 60 al 80 % de las infecciones. Otras especies como: *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae*, *C. krusei* y *C. guilliermondii* entre otras suelen producir las infecciones en los pacientes inmunocomprometidos.

EPIDEMIOLOGÍA

La *C. albicans* es omnipresente, está presente en la piel, boca, aparato digestivo y en la vagina de las personas saludables.

La candidiasis vulvovaginal está asociada con el embarazo y los recién nacidos la pueden adquirir en el útero, durante el pase por el canal del parto o posnatalmente. En los niños sanos es frecuente la infección mucocutánea moderada. La transmisión de persona a persona ocurre infrecuentemente.

Las formas invasivas ocurren casi exclusivamente en los pacientes con inmunidad celular deficiente o con neutropenia y la infección casi siempre parte de sitios de colonización endógena.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas se localizan en la boca (muguet), en la vagina (candidiasis vaginal) y lesiones de intertrigo en la región glútea, cuello, ingle y axila, también producen paroniquia y oniquia.

Infecciones en pacientes inmunodeprimidos

Las infecciones tienen un amplio rango, que va desde una infección superficial mucocutánea a una forma grave de sepsis con *shock*.

Las infecciones por hongos han emergido como una causa mayor de morbilidad y mortalidad en los pacientes inmunocomprometidos con afecciones hematológicas, particularmente aquellas que reciben tratamiento para la leucemia, linfoma, síndromes mielodisplásicos y anemia aplásica. También los pacientes con infección por el VIH, en los pacientes transplantados, en aquellos que mantienen catéteres intravasculares en forma prolongada o sin los cuidados higiénicos recomendados y en los defectos primarios de la inmunidad como los defectos en la inmunidad celular y los que presenten alteraciones de la fagocitosis, las infecciones invasivas por hongos y en particular por la *Candida* constituye una importante infección nosocomial, refractarias en ocasiones a la terapia antimicótica.

En estos pacientes la infección por candidiasis puede ser clasificada como cutánea, mucosa e invasora profunda. La forma invasora puede a su vez reclasificarse como: funginemia, candidiasis diseminada por infección hística y candidiasis en un órgano simple. La forma diseminada se divide en forma aguda y forma crónica.

Candida y VIH

El 80 % de los casos de infección por el VIH presentan moniliasis oral y dermatitis del pañal. Los niños sintomáticos tienen el doble de posibilidades de adquirir la infección en formas más extensas.

Otras 3 variantes de infección por candidas han sido reportadas en los pacientes VIH positivos:

- Candidiasis atrófica que se presenta como un eritema ardiente de la mucosa o pérdida de las papilas de la lengua.
- Candidiasis hiperplástica crónica que se presenta en forma de placas blanquecinas simétricas orales que no se pueden quitar frotándolas.
- Queilitis angular con eritema y fisuras de los ángulos de la boca.

La terapia tópica puede ser efectiva, pero el tratamiento sistémico puede ser necesario con fluconazol o itraconazol.

La presencia de disfagia o dificultad para ingerir alimentos indica progresión de la infección al esófago. Estos pacientes también presentan formas más severas de dermatitis y onicomycosis, que necesitan un tratamiento agresivo.

Pacientes con cáncer y los transplantados

Las infecciones por hongos especialmente por las *Candidas* y los *Aspergillus* son un verdadero problema en oncología en los pacientes con neutropenia asociada a la quimioterapia. El riesgo de candidemia aumenta dramáticamente después de los 5 a 7 días de la presencia de neutropenia y fiebre.

El paciente que va a recibir trasplante de médula ósea tiene un mayor riesgo de infecciones oportunistas por los hongos, debido a la marcada neutropenia y a su duración. El tratamiento profiláctico con fluconazol disminuye la incidencia de la infección por candida en estos pacientes.

Catéteres. La infección de los catéteres ocurre más frecuente en oncología, pero puede afectar a cualquier paciente con catéter central. Los factores de riesgo para la infección del catéter son: neutropenia, empleo de antibióticos de amplio espectro y alimentación parenteral, entre otros.

El aislamiento de la candida en el catéter solo, posee el mismo riesgo de infección sistémica que el aislamiento en ambos: sangre y catéter.

Candidiasis cutaneomucosa crónica. Se presenta en un grupo de enfermedades asociadas con disfunción de los linfocitos T en su respuesta a las infecciones por candida (enfermedades autoinmunes, y endocrinopatías, enfermedad de Addison). Son raras las infecciones sistémicas en estos pacientes.

Candidiasis congénita

La forma congénita es muy rara y ocurre en neonatos normales y se presenta al nacer con una toma extensa de la piel especialmente en las áreas inguinales.

La patogenia de la infección es por vía ascendente en una madre con una alta colonización o infección de la vulva.

El rash es maculopapular y la candida puede ser aislada de las pústulas o vesículas. Una característica es que hay poca invasión de las mucosas (Fig. 114.1).

A veces el tratamiento tópico antimicótico es todo lo necesario, a menos que presente evidencias de infección sistémica.

Los pretérminos frecuentemente tienen enfermedad sistémica con neumonía, leucocitosis y shock con marcada mortalidad.

TRATAMIENTO

Infecciones de piel y mucosas. En los pacientes inmunocompetentes, la candidiasis oral se trata con suspensión de nistatina o con clotrimazol (throches). En los pacientes inmunocomprometidos con candidiasis orofaríngeas, el tratamiento de elección es el fluconazol o el itraconazol.



Fig.114.1. Candidiasis congénita.

La esofagitis moderada se trata con dosis altas de nistatina por vía oral, los casos más severos deben ser tratados con fluconazol o itraconazol por un tiempo mínimo de 14 días o con amphotericin B a dosis bajas (0,3 mg/kg/24h) por un tiempo de por lo menos entre 5 y 7 días en dependencia de los factores de riesgo: edad, severidad de la infección y grado de inmunodepresión.

La candidiasis vaginal se trata adecuadamente con muchas fórmulas tópicas incluyendo: clotrimazol, miconazol, butaconazol, terconazol y tioconazol. Estas aplicaciones tópicas son más efectivas que la nistatina. Los azoles por vía oral también son efectivos y deben reservarse para los casos refractarios o recurrentes. La dosis oral del fluconazol recomendada en los adolescentes adultos es de 150 mg en 24h.

La candidiasis mucocutánea crónica se trata con fluconazol o el itraconazol. En casos muy severos usar la amphotericin B por vía i.v.

La keratomycosis se trata con lavados oculares corneales de amphotericin B a 1 mg/mL.

Los pacientes con cistitis pueden ser tratados exitosamente con cursos cortos (3 a 5 días) de amphotericin a dosis bajas i.v. (0,3 mg/kg/24h), fluconazol o irrigaciones con 50 ug/mL de amphotericin B en agua estéril. Las recaídas son frecuentes, pero las formas invasivas son raras.

Infecciones sistémicas

La amphotericin B es la droga de elección para el tratamiento de las formas invasivas. La duración del tratamiento varía con la especie de candida aislada, con la respuesta clínica y la presencia de neutropenia o no. La candidemia no complicada puede ser tratada con un curso de 2 semanas a la dosis de 0,5 a 1,0 mg/kg/24h, por vía i.v. particularmente si la cepa aislada es la *C. albicans*. Si la neutropenia persiste por más de 2 semanas la droga debe mantenerse hasta que esta se recupere. En aquellos casos que la especie sea la *C. tropicalis* o la *C. parapsilosis*, la dosis debe ser mayor: 0,75 a 1,0 mg/kg/24h y por un tiempo de 3 a 4 semanas. El tratamiento corto puede ser útil en las infecciones asociadas a los catéteres, el cual debe ser removido. Las preparaciones liposomales de amphotericin B deben usarse en aquellos pacientes que presenten síntomas nefrotóxicos significativos o respuestas subóptimas con el tratamiento convencional.

Infección del SNC. La infección del SNC por la *Candida* es poco frecuente, las formas clínicas más comunes son la meningitis, los microabscesos cerebrales y la vasculitis con invasión de la pared de los vasos con trombosis e infarto secundario y los aneurismas micóticos con hemorragia. Los individuos sanos raramente desarrollan infecciones del SNC, pero los factores predisponentes incluyen: en el período neonatal y los lactantes, el tratamiento esteroideo, tratamiento masivo con antibióticos, catéteres intravasculares de larga duración, procedimientos neuroquirúrgicos, drogadicción y el cáncer.

La meningitis por candida se trata con una combinación de amphotericin B, i.v. a la dosis de 0,5 a 1,0 mg/kg/día más flucytosine a la dosis de 100 mg/kg/día. La duración óptima del tratamiento no está bien establecida, pero los pacientes con buena respuesta tienen un LCR estéril de 3 a 14 días después del inicio del tratamiento. Se requiere tratamiento supresivo de mantenimiento en los pacientes inmunocomprometidos.

En caso de insuficiencia renal la dosis de la flucytosine debe ser menor. Las manifestaciones tóxicas de este medicamento sobre todo en presencia de azotemia son: rash, disfunción hepática, sangramiento gastrointestinal, enteritis y supresión medular dosis dependiente.

Quimioprofilaxis. La quimioprofilaxis para las infecciones por candidas en los pacientes inmunocomprometidos con nistatina oral, ketoconazole y fluconazole, que se han evaluado con resultados muy

variados. Ensayos clínicos señalan que el fluconazole puede reducir el riesgo de candidiasis en la orofaringe y el esófago en los pacientes con infección por el VIH avanzada. Los adultos sometidos a trasplantes de médula ósea tienen significativamente menos infecciones por *Candida* cuando se le administra fluconazol profilácticamente.

Estos datos no se han reportados en niños. La profilaxis no es recomendada de rutina en los niños inmunocomprometidos incluyendo los casos de infección por el VIH.

Coccidioidomycosis

CAUSA

El *Coccidioides immitis* (CI) es un hongo dimórfico. Existe en el suelo en la fase de hifa. La conidia infecciosa producida por algunas de las hifas, posteriormente se transforma en esporos que por medio del aire son inhalados infectando al hospedero. En los tejidos, los esporos se alargan y forman esférulas, estas maduran y liberan los endosporos que se desarrollan en nuevas esférulas y así continúa el ciclo de vida.

EPIDEMIOLOGÍA

El CI se encuentra en los suelos, es endémica en algunos países con zonas desérticas como Estados Unidos, México, Centro América y América del Sur.

Las condiciones climáticas (veranos calientes e inviernos fríos infrecuentes) se combinan con suelos alcalinos y períodos alternos de lluvia y sequía, crean las condiciones favorables para la propagación de la conidia y diseminación por medio del aire en forma de aerosoles.

Los pacientes se infectan por la inhalación del polvo contaminado por las conidias. La infección produce inmunidad de por vida. No ocurre transmisión de persona a persona. Son considerados como factores de riesgo: las mujeres embarazadas, los neonatos, los ancianos y los inmunocomprometidos.

El período de incubación es de 10 a 16 días. El rango es de menos de una semana hasta un mes.

PATOGENIA

La artroconidia del CI (fase micelial saprofita) que está presente en el aire contaminado por el polvo, es inhalado e infecta al hospedero. Más raramente penetra por medio de la piel lesionada. En los hospederos se transforman en esférulas que desarrollan endosporos. La liberación de estos lleva a la formación de nuevas

esférulas que se diseminan por el organismo, pero no en un hospedero nuevo. La artroconidia que está presente en la naturaleza y en la superficie de los cultivos es altamente infecciosa. Aunque el aislamiento del paciente no es necesario, deben tomarse precauciones con las ropas tiradas sobre las lesiones abiertas que preluen el desarrollo de artroconidia infecciosas en 4 ó 5 días (Fig. 114.2).

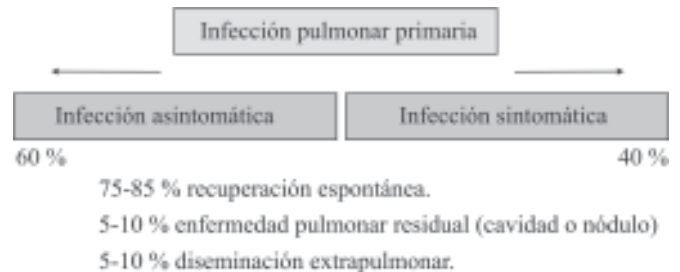


Fig. 114.2. Historia natural de la coccidioidomycosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se reconocen 3 formas clínicas:

- Infección primaria.
- Lesiones pulmonares residuales.
- Forma diseminada.

Infección primaria. La infección primaria se adquiere por vía respiratoria y es asintomática o inaparente en el 60 % de los niños. Los síntomas iniciales recuerdan a los de la influenza: malestar general, tos seca persistente, fiebre, mialgia, cefaleas, dolor torácico, la anorexia y los sudores nocturnos son frecuentes.

Una erupción urticaria o un eritema macular puede presentarse el primer día. Este puede ser evanescente o se presenta solo en las ingles. Más rara es la lesión cutánea de forma vesiculosa que simula las lesiones de la varicela. También está reportada la presencia de eritema multiforme y eritema nudoso. Estas lesiones se presentan cuando la sensibilidad a las CI es máxima 3 a 21 días después del inicio de la infección. En estas lesiones de piel no está presente el hongo, pues son reacciones de hipersensibilidad a los antígenos del hongo. Otras manifestaciones de hipersensibilidad son las artritis y la conjuntivitis flictenular.

El examen físico del AR es rara vez anormal (la matidez, frote pleural o estertores finos son muy raros), pero los estudios radiológicos nos muestran áreas de consolidación bien definidas, opacidad homogénea de un lóbulo o infiltrados segmentales asociados con atelectasias parciales. Derrames pleurales pueden presentarse

ocasionalmente y dificultar la mecánica respiratoria, a veces sin síntomas respiratorios previos.

El 5 % de las infecciones primarias desarrollan nódulos pulmonares usualmente solitarios y asintomáticos y si no progresan no suelen crear serios problemas, la aspiración por aguja fina de la lesión puede hacer el diagnóstico en algunos casos.

Neumonía difusa. Raras veces el hongo puede invadir difusamente el pulmón. Se manifiesta por múltiples sitios de infección que en los pacientes inmunodeprimidos puede llevar a una insuficiencia respiratoria severa. El estudio radiológico muestra un patrón reticulonodular difuso. Raramente produce una forma crónica.

Lesiones pulmonares residuales. En el 5 % después de una neumonía aguda se puede presentar una cavidad solitaria de paredes finas, cerca de la pleura, asintomática, que regresa espontáneamente en dos años en el 50 % de los casos. Ocasionalmente, puede desarrollarse un micetoma dentro de la cavidad.

Estas lesiones son raras, pero se pueden iniciar como una cavidad aislada en un área de consolidación, durante la infección primaria que regresa, pero más frecuente, después de un tiempo variable, puede desarrollarse una cavidad sin presentar síntomas ni signos y diagnosticada por medio de la radiografía del tórax. Pueden aparecer hemoptisis ligeras o moderadas, raramente fatales. La diseminación del hongo desde la cavidad a las zonas vecinas es rara. En algunos casos, se presentan granulomas que se pueden confundir con la tuberculosis y el cáncer. Más raramente una enfermedad progresiva crónica puede presentarse.

Formas diseminadas o progresivas. Algunas personas son incapaces de controlar la infección y se puede presentar la diseminación progresiva, aunque esta situación es muy rara. Sigue a la infección inicial por 6 meses, simulando la infección primaria progresiva tuberculosa. Las personas que tienen el grupo sanguíneo B están más predispuestas. Ciertos estados de inmunodeficiencias estimulan la diseminación y reactivan una infección aparente detenida. La diseminación es favorecida por el embarazo. Son casi siempre debidas a una diseminación hematogena, y se dividen en formas: meníngeas y no meníngeas.

Formas no meníngeas. Piel. Las lesiones de la piel son las más frecuentes, pueden ser agudas o crónicas, son más frecuentes en la cara. Son típicas las lesiones papulosas, las pústulas y las lesiones verrucosas, también pueden estar presentes abscesos fríos en el tejido subcutáneo.

Óseas. La osteomielitis se localiza con más frecuencia en la columna, pero también puede localizarse en fémur, tibia, costillas y metacarpianos. Además, en las articulaciones, ojo, laringe, tiroides, peritoneo, próstata, riñón y útero.

Formas meníngeas. La meningitis es la forma más seria de las infecciones diseminadas simulando la meningitis tuberculosa. Se trata de una meningitis granulomatosa crónica con toma principal en las meninges basales. Las formas miliares y la peritonitis son indistinguibles de la tuberculosas y solo es identificada por medio de los cultivos del hongo. La mortalidad de la meningitis no tratada es de 100 %.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas serológicas son útiles para confirmar el diagnóstico y evaluar el pronóstico. La respuesta del IgM puede ser evaluada por la prueba de aglutinación del látex por el método del inmunoensayo-enzimático (EIA) o por inmunodifusión. La aglutinación del látex es un test rápido y sensible, pero le falta especificidad, por lo que un resultado positivo debe ser confirmado por otro test. La respuesta del aumento de la IgM es detectable entre la 1ra. y la 3ra. semana después de la infección y dura de 3 a 4 meses.

La IgG puede ser detectada por los métodos de inmunodifusión, EIA o la fijación del complemento (FC). Niveles elevados y persistentes de anticuerpos en el suero mayores de 1:32 se presentan en las formas severas y casi siempre en las formas diseminadas. Los anticuerpos también pueden ser detectados en el LCR en pacientes con meningitis y son de valor pronóstico

La prueba cutánea puede ser útil para el diagnóstico, un test positivo (reacción de hipersensibilidad retardada al coccidioidin) puede aparecer entre los días 10mo. y 45avo. del inicio de la infección, pero debe tenerse en cuenta que la presencia de anergia es común en las formas sistémicas.

Se pueden presentar en casos seleccionados, esférulas de gran tamaño con un diámetro de 80 um en los líquidos corporales infectados y en las biopsias de los tejidos.

El cultivo del organismo es posible, pero potencialmente peligroso para el personal del laboratorio, que puede ser contaminado. La sonda de ADN puede identificar la CI en los cultivos sin peligro de exposición.

TRATAMIENTO

El tratamiento antimicótico no está indicado en las infecciones primarias no complicadas. Debido a que muchas de las infecciones primarias curan espontáneamente en un período determinado, han sido tratadas de forma conservadora.

Esto ha sido hecho a pesar de evidencias de que el tratamiento de la infección primaria acelera la recuperación y disminuye los riesgos de diseminación o el desarrollo de formas residuales. Con el desarrollo de los azoles, el tratamiento se inicia cuando el hongo es sospechado o se aísla.

El tratamiento está indicado en los casos de alto riesgo, severos y con diseminación pulmonar. El medicamento de elección es el amphotericin B sin toma del SNC y en los pacientes inmunodeprimidos. Para los casos menos severos se recomienda el uso del fluconazol y el itraconazol.

En las infecciones localizadas con fístulas o abscesos el amphotericin B puede usarse localmente por instilación o irrigación.

La duración del tratamiento con el amphotericin B es variable y depende del sitio de invasión, aunque debe continuarse hasta que los síntomas clínicos desaparezcan y las pruebas micológicas e inmunológicas presenten resultados que indiquen que la infección aguda ha sido controlada. El mínimo de tiempo de las formas diseminadas es de 30 días. En el caso de los azoles la duración del tratamiento es más incierta y los pacientes con toma del SNC o los VIHpositivos de por vida.

Tratamiento de la meningitis. La infección pulmonar inicial con el CI es adquirida por inhalación de la arthroconidia. Muchos pacientes desarrollan formas pulmonares silentes o ligeras de una forma de infección pulmonar autolimitada. El 5 % de los individuos sanos y un porcentaje mayor en el paciente con anomalías de los linfocitos T (casos de VIHpositivos y los que son tratados con esteroides) desarrollan enfermedad diseminada. En estos casos todos desarrollan una meningitis subaguda y más raramente abscesos cerebrales.

Su forma clínica de meningitis bacilar frecuentemente se complica con hidrocefalia y una vasculitis meníngea puede causar oclusión de las arterias y desarrollar infartos cerebrales. El diagnóstico se realiza por la detección de los anticuerpos IgG en el LCR y por el test de FC. Si no son tratados, más del 60 % de los pacientes fallecen en 8 meses.

Hasta hace poco tiempo, el tratamiento recomendado era el amphotericin B por la vía intratecal (0,25 a 1,5 mg/dosis) 3 veces por semana por varias semanas, con una disminución muy lenta de la dosis, bisemanal o mensual hasta una dosis acumulativa de 35 a 100 mg, con amphotericin B i.v. o sin él. La dosis es requerida por lo menos 1 año. La administración intratecal es muy tóxica para el paciente; sus manifestaciones más importantes son: cefalea severa, náuseas, vómitos, hipertensión y bradicardia.

Recientemente se recomienda que el tratamiento a largo plazo con el fluconazol oral sea tan efectivo como la amphotericin B y es el tratamiento actual de esta infección. La dosis es de 400 mg/24h/vía oral/4 años, tiene un rate de mejoría en el 75 % de los pacientes. La mejoría clínica frecuentemente se demora entre los primeros 4 a 8 meses.

Como estos pacientes tienen un alto porcentaje de recidivas, el fluconazol debe ser administrado a la dosis de 200 a 400 mg/24h de por vida.

Cryptococcus

CAUSA

La cryptococosis es una enfermedad micótica invasiva causada por una levadura encapsulada monomórfica, el *Cryptococcus neoformans var. neoformans* (CN); es la infección micótica predominante en los pacientes VIHpositivos.

El CN es la única especie del género *Cryptococcus* considerada como patógena para el humano.

EPIDEMIOLOGÍA

Es una enfermedad no usual en las personas con sistema inmune competente y muy rara en los niños. Es aislado primariamente en los suelos contaminados con excrementos de aves y causa importantes infecciones sobretodo en los pacientes inmunodeprimidos. Los criadores de palomas, los empleados que laboran en las tiendas de ventas de aves y los trabajadores de laboratorio que trabajan con el CN tienen mayor riesgo de adquirir la enfermedad. La exposición en los niños >5 años es de menos del 5 % y en los adultos es del 60 %. Esta infección es rara en los niños VIHpositivos con solo <1 %, pero ocurre en 5 al 10 % en los adultos VIHpositivos. En los pacientes pediátricos, la infección por el CN está compartida entre los pacientes VIHpositivos y los no VIHpositivos.

El hongo se adquiere por la inhalación de los esporos presentes en el aire contaminado por los desechos del suelo. La transmisión de persona a persona no ocurre.

El período de incubación se desconoce.

PATOGENIA

Muchos de las infecciones producidas por el CN se adquieren por la inhalación de los esporos del hongo. La inoculación directa local raramente produce infección cutánea ni oftálmica.

En los pacientes con un sistema inmune competente la infección se limita al pulmón, pero cuando el sistema inmune está comprometido la infección puede diseminarse, por lo que pueden ser invadidos el SNC, meninges, piel, ojos y esqueleto.

Como otras micosis, el *Cryptococcus* penetra en el organismo a través de los pulmones. La respuesta inicial se relaciona con la fagocitosis del hongo. La acción del complemento facilita la ingestión del *Cryptococcus* por las células fagocíticas. Los neutrófilos pueden matar los organismos ingeridos afectivamente, pero los macrófagos son inefectivos a no ser que sean activados por el interferón γ de los linfocitos T helper. Las células NK también intervienen en la respuesta del huésped. Si esta respuesta inicial falla, la carga micótica pulmonar aumenta y la diseminación sistémica hematógena se produce.

Los pacientes inmunocomprometidos infectados tienen una respuesta inflamatoria pobre y rápidamente desarrollan formas diseminadas. En contraste, los inmunocompetentes responden a la infección formando granulomas con células gigante multinucleadas, aunque la infección puede extenderse a zonas extrapulmonares.

La infección pulmonar produce granulomas que son de localización subpleural en la mayoría de los pacientes y que contienen los hongos en forma de levaduras.

Los pacientes VIH positivos con infecciones diseminadas por el CN, presentan en el 20 % una toma del SNC con meningitis o no.

Granulomas y microabscesos que contiene el hongo pueden presentarse en la piel y en las infecciones óseas.

El SNC es el órgano más afectado en las formas diseminadas. La infección meníngea por el CP variedad *neoformans* tiene una respuesta inflamatoria mínima, sin embargo, la variedad *gatti* se caracteriza por la formación de *Cryptococcus*, granulomas intracraneales simples o múltiples que contienen el *Cryptococcus*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las formas clínicas más importantes en la infección por el CN son:

- Neumonía.
- Infección diseminada.
- Meningitis.
- Síndrome de sepsis.
- Infecciones de la piel.
- Infección oftálmica.
- Enfermedad linfonodular.

Neumonía

Es la manifestación clínica más frecuente de la infección por el CN. En la tercera parte de los casos se manifiesta en forma asintomática; es más frecuente en los criadores de palomas y en los técnicos en microbiología que manipulan el hongo. Los niños con enfermedades pulmonares crónicas pueden ser portadores asintomáticos.

La infección pulmonar progresiva es sintomática y precede a la infección diseminada en los pacientes inmunocomprometidos. Los síntomas principales son: fiebre, tos, dolor torácico de tipo pleural y síntomas constitucionales. El estudio radiológico suele presentar manifestaciones bronconeumónicas pobremente localizadas, cambios nodulares con consolidaciones lobares; las cavidades y los derrames son raros.

Infección diseminada

Sigue a la infección primaria y es más frecuente en los pacientes inmunocomprometidos. Los factores de riesgo son: infección por el VIH (el más frecuente), leucemia linfoblástica aguda, trasplantes alogénicos de médula ósea, inmunodeficiencias primarias de las células T y las células B, inmunosupresión medicamentosa y la enfermedad celíaca.

Meningitis

La meningitis subaguda o crónica es la manifestación clínica más común de la infección diseminada.

Las manifestaciones clínicas son variadas y tienen valor pronóstico. Los casos con mejor pronóstico tienen a la cefalea como su síntoma inicial, un estado mental normal, ausencia de factores de riesgo, LCR normal, ausencia de otras manifestaciones extrapulmonares y un test de antígeno <1:32 en el LCR. La coinfección con el VIH es de mal pronóstico.

Frecuentemente tiene un curso indolente. Los signos característicos de la meningitis, meningoencefalitis y lesiones que ocupan espacio pueden presentarse, pero a veces solo se manifiesta por cambios en la conducta.

El estudio por tomografía axial computarizada identifica la infección en el 30 % de los pacientes con formas diseminadas y no signos clínicos de infección del SNC. La mortalidad es elevada entre 15 a 30 % y en casos de coinfección con el VIH es mayor con >50 % de recaídas. Las recaídas en los pacientes sin coinfección bien tratadas no son frecuentes.

Las secuelas son comunes: hidrocefalia, sordera, parálisis de los nervios craneales, cambio en la agudeza visual, convulsiones y ataxia.

La cryptococosis es una de las enfermedades que definen la presencia del SIDA.

Síndrome de sepsis

Es una manifestación clínica muy rara y ocurre casi exclusivamente en aquellos casos que tienen asociada una coinfección por el VIH. Se caracteriza por presentar fiebre seguida de distrés respiratorio y falla multiorgánica. Casi siempre es fatal.

Infecciones óseas

Se presentan en el 5 % de las infecciones sistémicas, es rara en los pacientes VIHpositivos.

Tienen un inicio insidioso y una evolución crónica. Se manifiesta por presentar tumefacción y dolor de las partes blandas en la zona ósea invadida. La artritis se expresa por presentar eritema, dolor a los movimientos, asociados con efusión y unifocal en el 76 % de los casos. Las vértebras son los huesos más afectados seguidos de tibia, húmero, costillas y fémur. La infección concomitante de la articulación y el hueso ocurre por contigüidad.

Infecciones de la piel

Puede acompañar a las infecciones sistémicas y a las locales. La lesión inicial es eritematosa y puede ser única o múltiple y es variablemente indurada y dolorosa. Frecuentemente se ulcera con necrosis central y borde elevado. En los casos coinfectadas con el VIH la lesión recuerda al molusco contagioso.

Infecciones oftálmicas

Ocurre predominantemente en los adultos y es una manifestación de enfermedad diseminada, aunque casos de inoculación directa han sido reportados.

La infección del ojo se caracteriza por pérdida aguda de la visión, dolor, visiones flotantes e hidrofo-

bia. Al examen oftalmológico se identifica coroiditis con o sin retinitis. Como se asocia a las formas sistémicas, su mortalidad es alta (>20 %). Solo el 15 % recobran la visión.

La toma de la retina, el vítreo y la uveítis anterior son menos frecuentes.

Enfermedad linfonodular

Esta enfermedad es muy rara en los niños, pero ha sido reportada en pacientes con defectos en el sistema inmune y se caracteriza por adenopatías generalizadas, incluyendo tórax, abdomen y mesenterio, nódulos subcutáneos, granulomas hepáticos y enfermedad pulmonar asociada.

DIAGNÓSTICO

Las células encapsuladas de las levaduras pueden ser visualizadas en el LCR utilizando coloraciones específicas como la tinta India, cuando están presentes colonias en número superior a 103 Unidades de levaduras por milímetro.

El diagnóstico definitivo requiere del aislamiento del hongo en los líquidos orgánicos o tejidos. El método de lisis por centrifugación es el más sensible para la identificación del CN en los hemocultivos. El método de Sabouraud (glucosa-agar) es el óptimo para el aislamiento del CN del esputo, lavado bronquiopulmonar, tejidos y en el LCR están presentes pocos organismos, por lo que se hace necesario usar grandes cantidades para recobrar el hongo.

El test de aglutinación del látex y el ELISA para la detección del antígeno polisacárido capsular del CN en el suero o en LCR, son rápidos y excelentes para realizar el diagnóstico. Tienen una positividad del 90 % en los casos de meningitis por el CN. El test cutáneo carece de valor.

TRATAMIENTO

Los pacientes inmunocompetentes con formas asintomáticas o ligeras limitadas a los pulmones pueden ser observadas estrechamente sin tratamiento o tratadas con fluconazol oral a la dosis de 200 a 400 mg/24h por 3 a 6 meses.

Los pacientes inmunocompetentes con infección pulmonar progresiva y VIHnegativos o los pacientes inmunocompetentes con enfermedad limitada a los pulmones, pueden ser tratados con amphotericin B a la dosis inicial de 0,25 a 0,5 mg/kg, aumentar cuando se tolere a la dosis de 0,5 a 1,5 mg/kg, administrada como una dosis simple en un tiempo de 2 a 3h. En caso de

compromiso de la función renal, utilizar el complejo lipídico a la dosis de 5 mg/kg/24h sola o acompañada de flucytosine a la dosis de 50 a 150 mg/kg/día dividida en 4 dosis por vía oral.

También la terapia combinada es recomendada en el tratamiento de la infección del SNC u otra manifestación de infección diseminada en pacientes VIHnegativos. La dosis del flucytosine debe ser ajustada para mantener una concentración entre 50 y 150 mg/mL. Este medicamento puede producir citopenia, que frecuentemente necesita que la droga sea retirada, sobre todo en los pacientes VIHpositivos al igual que en presencia de disfunción hepática, rash y diarreas, especialmente en los pacientes con azotemia.

Los efectos de esta terapia deben ser monitorizados por medio de los test antigénicos séricos o en el LCR y los valores menores de <1:8 son predictivo de recaídas.

Debido al alto grado de recaídas de los pacientes VIH positivos con infecciones del SNC o con otras infecciones diseminadas, debe emplearse un régimen de terapia con una fase de inducción y otra de mantenimiento. Muchos esquemas están en estudio.

Tratamiento de la meningitis cryptococcal. A escala mundial esta es la infección por hongos más frecuente del SNC y se presenta en pacientes inmunocompetentes o no, especialmente en los pacientes VIHpositivos. Si la profilaxis con el fluconazol no es administrada, del 6 al 10 % de los pacientes con SIDA desarrollan meningitis cryptococcal (MC) cuando el conteo de CD4+ es menor de 100 células/mm.

Muchos pacientes desarrollan una forma subaguda, pero unos pocos tienen un cryptococcoma en los ganglios basales o en la corteza. El test antigénico en el LCR permite un rápido diagnóstico. Un estudio realizado en Australia señala que el CN var, neoformans primariamente causa la meningitis en los pacientes inmunodeprimidos,

mientras que el CN var, gatti infecta las personas sanas. La razón de este comportamiento epidemiológico distinto no está muy clara.

Basado en estudios realizados en los pacientes con SIDA, en los casos con MC el tratamiento recomendado es amphotericin B (0,7 mg/kg/24h/i.v.) asociado al flucytosine (100 mg/kg/24h/oral) en las dos primeras semanas. El flucytosine se añade por su efecto aditivo y sinérgico. Este medicamento debe ser retirado si se presenta citopenia. Después de 2 semanas de tratamiento, se debe repetir la evaluación del estado de la infección en la que se incluirá una punción lumbar para el cultivo del hongo y el test antigénico. Si el paciente tiene una buena respuesta, el próximo paso es administrar fluconazol a la dosis de 400 mg/día/oral en las próximas 8 semanas o más. Muchos recomiendan administrar 200 mg de fluconazol de por vida.

Las recaídas después del tratamiento primario continúan siendo un problema sobre todo si el paciente está inmunocomprometido, con una rate de recaídas del 50 %. Un cultivo negativo del LCR a los 14 días de tratamiento es un factor de buen pronóstico.

En los pacientes sin compromiso inmune este mismo protocolo debe ser empleado.

Los pacientes con infecciones cutáneas son tratados médicamente, aunque la biopsia a veces se requiere para el diagnóstico. En las infecciones óseas, la mayoría de ellas necesitan debridamiento quirúrgico además de antimicótico.

La coriorretinitis debe ser tratada con amphotericin B y bien el fluconazol o la flucytosine pues ambas adquieren altas concentraciones en el humor vítreo.

Drogas

Drogas antimicóticas recomendadas para el tratamiento de las infecciones por hongos

Cuadro 114.1. Dosis recomendadas para el tratamiento de las infecciones micóticas.

Droga / vía	Dosis/ 24h	Reacciones adversas
Amphotericin B/ i.v.	0,25-50 mg/kg como dosis inicial, aumentar cuando se tolera a 0,5-1,5mg/kg, como una dosis simple lentamente en 2-3h; 0,5-1,0 mg/kg semanal como terapia supresiva en pacientes VIH+ infectados con cryptococcosis o histoplasmosis.	Fiebre, escalofríos, síntomas del AD, cefaleas, hipotensión, hipocalemia, disfunción renal, anemia, arritmias, nefrotoxicidad y anafilaxis

Cuadro 114.1. (Continuación)

Droga / vía	Dosis/ 24h	Reacciones adversas
Amphotericin B/ i.t.	0,025 mg, aumentar a 0,5 mg 2 veces por semana.	Cefaleas, síntomas digestivos, aracnoiditis/radiculitis.
Amphotericin B/i.v. Complejo lipídico (ABCL)	5 mg/kg administrado en 2h o más.	Fiebre,escalofrios, otras reacciones asociadas al amphotericin B, pero menos nefrotóxicos y hepatotóxicos.
Amphotericin B/i.v. Complejo sulfato colesteryl (ABCD)	3-6 mg/kg administrado a un rate de 1 mg/kg/h.	Fiebre,escalofrios,otras reacciones asociadas al amphotericin B, pero menos nefrotóxicos y hepatotóxicos.
Amphotericin liposomal B, Complejo lipídico	5 mg/kg en infusión por 1- 2 h.	Fiebre,escalofrios,otras reacciones asociadas al amphotericin B, pero menos nefrotóxicos y hepatotóxicos.
Clotrimazole/p.o.	Tabletas de 10 mg 5 veces al día (disuelta lentamente en la boca).	Síntomas gastrointestinales, Tóxico hepático.
Fluconazole/i.v.-p.o.	Niños 3-6 mg/día, dosis simple. Adultos: 200 mg de inicio seguido de 100 mg por día para la candidiasis orofaríngea y esofágica. 400-800 mg/día/ formas invasivas. 200 mg/día como terapia supresiva en pacientes VIH+ con meningitis cryptococcosis.	Rash, síntomas gastrointestinales, hepatotoxicidad, síndrome de Steven-Johnson, anafilaxis.
Flucytosine/p.o.	50-150 mg/kg/día dividida en 4 dosis. Ajuste la dosis en caso de disfunción renal.	Supresión de médula ósea, Síntomas gastrointestinales, Disfunción renal, proteinuria, hepatotoxicidad, confusión y alucinaciones.
Griseofulvin/p.o.	5-10 mg/kg como dosis simple. Máxi-750 mg (ultramicrotamaño). 10-20 mg/kg/día dividida en dos dosis. (microtamaño) Max: 1 000 mg	Rash, parestesias, leucopenia. Síntomas gastrointestinales, hepatotoxicidad, proteinuria, cefalea y confusión.
Itraconazole/p.o.	5-10 mg/kg/día dosis simple o dividida en dos dosis.	Síntomas digestivos, rash, edema, cefaleas, hipocalemia, leucopenia, trombocitopenia, hepatotoxicidad.
Ketoconazole/p.o.	3,3-6,6 mg/kg/día, dosis simple.	Hepatotoxicidad, rash, anafilaxis, anemia, trombocitopenia, anemia hemolítica, leucopenia e insuficiencia adrenal.
Nistatina/p.o.	Lactantes: 200 000 U/4 veces al día/única. Niños: 400 000-600 000 U/3 veces al día/única.	Síntomas digestivos. Rash.

Red Book-25th-2003.

Recientemente se han aprobado nuevas drogas antimicóticas para las formas invasivas:

Triazoles de 2da. generación: voriconazole de uso oral e intravenoso, la ravuconazole también para uso oral e intravenosa y la posaconazole en tabletas y suspensión. Pero no están establecidas las dosis en pediatría.

Las echinocandins; caspofungin, micafungin y la anidulafungin todas de uso intravenoso que tampoco tiene las dosis establecidas en pediatría.

Esporotricosis

CAUSA

La esporotricosis es una infección fúngica, subcutánea o profunda, crónica, causada por la implantación traumática del hongo patógeno dimórfico *Sporothrix schenckii*, que vive en la materia vegetal viva y en descomposición.

Fue descrita en 1898 por el médico norteamericano *Schenck*, aunque los mejores aportes a la clínica y a

la micología de la enfermedad se deben a los franceses *De Beurman y Gougerot*.

La esporotricosis es a menudo una enfermedad ocupacional en granjeros, jardineros, veterinarios y en aquellas personas que poseen animales de compañía (perros y gatos).

Presenta un dimorfismo relacionado con la temperatura, pues existe en forma de micelial a la temperatura ambiente (25 a 30°C) y como levaduras en los tejidos humanos (37°C).

EPIDEMIOLOGÍA

El *Sporothrix schenckii* es un organismo universal que es más frecuente en las regiones tropicales y subtropicales del Centro y Sur América, y en Estados Unidos predomina en los valles de los ríos Missouri y Mississippi. El hongo se aísla en el suelo y en las plantas incluyendo el heno, el bleo y las plantas con espinas (especialmente las rosas).

La infección cutánea se presenta por la inoculación de desechos que contienen el organismo en una herida.

La inhalación de los esporos puede desarrollar una enfermedad pulmonar. Raramente la transmisión de la infección se produce por el contacto con animales (gatos, perros, roedores, insectos y pescados).

No ha sido reportada la transmisión de persona a persona.

Las formas diseminadas son muy raras y se presentan en los pacientes inmunocomprometidos, después de la ingestión o inhalación de las esporas.

La prevalencia y la incidencia de esta enfermedad son poco conocidas y se refieren casi exclusivamente a las formas cutaneolinfáticas que serían del 0,1 al 0,5 % en las áreas endémicas. Es más frecuente en los adultos y en los jóvenes y en el sexo masculino en proporción de 6/1.

El período de incubación es de 7 a 30 días después de la inoculación espontánea, pero puede ser tan prolongada como 6 meses.

PATOGENIA

La característica histológica está dada por la presencia de granulomas no caseificados y la formación de microabscesos. Las formas ovales o en forma de cigarrillos de la levadura son raramente observadas en las biopsias, debido al pequeño tamaño y número del organismo y la falta de una técnica de coloración específica.

Las infecciones de la piel son producidas por las hifas y la conidias, pero las infecciones respiratorias son producidas solo por las conidias.

La respuesta inmune se expresa por medio de los neutrófilos y los macrófagos y la inmunidad mediada por

el linfocito T parece ser importante en limitar la infección. Los anticuerpos no le confieren protección.

La susceptibilidad del hongo parece estar relacionada con la cantidad de melanina presente en la pared de la conidia. La melanina reduce la fagocitosis y le recoge el oxígeno y el nitrógeno que necesita el hongo para protegerse.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Formas clínicas. De acuerdo con su polimorfismo, existen múltiples clasificaciones clínicas, entre las que se recomienda la siguiente, basada en su localización:

Cutánea

- Localización fija.
- Linfocutánea.
- Mucosa.

Extracutánea

Forma unifocal.

- Pulmonar.
- Osteoarticular.
- SNC.
- Otras.

Forma diseminada multifocal.

La esporotricosis cutánea es la más frecuente en el niño. La forma linfocutánea se presenta en el 75 % de los casos y suele desarrollarse después de un traumatismo subcutáneo con material contaminado o de la inoculación del hongo. También se ha visto secundaria al arañazo de animales, principalmente el gato.

La lesión inicial se presenta en el sitio de inoculación después de un período de incubación, la mayoría de las veces prolongado (a veces hasta 12 semanas), aparece una pápula eritematosa no dolorosa y localizada preferentemente en las extremidades o en la cara (localización típica en los niños). Posteriormente, la lesión inicial aumenta de tamaño y se ulcera (chancro esporotricósico) y entonces se forma el llamado "complejo cutaneolinfático" por interacción con la respuesta inmunológica. Aunque puede permanecer limitada al sitio de inoculación (forma fija cutánea) la mayoría de las veces aparecen lesiones satélites por diseminación linfática y presentarse como nódulos múltiples subcutáneos y ligeramente dolorosos, siguiendo el rastro de los canales linfáticos que drenan la lesión inicial. Estos nódulos secundarios son granulomas que se adhieren a la piel y posteriormente se ulceran.

Esta infección no cura espontáneamente y estas lesiones pueden persistir por años si no son tratadas. Los síntomas sistémicos son muy raros (Fig.114.3).



Fig. 114. 3. Esporotricosis.

La forma extracutánea es muy rara en los niños y comúnmente afecta los huesos y las articulaciones, particularmente los huesos de las manos, rodillas, codos y muñecas, pero cualquier órgano puede ser afectado.

La forma sistémica es rara en los niños, es una infección grave, potencialmente fatal y se presenta con preferencia en los pacientes inmunodeprimidos y por diseminación hematogena a partir de la lesión cutánea primaria o de la infección pulmonar. Puede presentar múltiples focos: ojos, sistema genitourinario o el SNC. La forma pulmonar clínicamente recuerda a la tuberculosis.

La adherencia a la proteína matriz extracelular (fibronectin) se cree que juega un papel crucial en la interacción hongo-hospedero y por lo tanto, en el desarrollo de las formas invasivas o no.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza por medio del cultivo positivo del hongo de los tejidos, drenaje de las heridas, esputos y de las escamas de la lesión utilizando los medios de cultivo adecuados (Sabouraud).

El examen histológico de los tejidos puede ser útil, pero el organismo es difícil de detectar en las biopsias simples, por la baja carga presente del hongo.

El hallazgo de un hemocultivo positivo sugiere una forma multifocal asociada a la inmunodepresión.

En las formas sistémicas las pruebas de inmunoprecipitación es el método inmunológico de mayor utilidad por su especificidad; son menos sensibles en las formas cutáneas.

En laboratorios más especializados se disponen de conjugados fluorescentes anti *S. schenkii*, para identificar levaduras en los tejidos.

Actualmente, se han introducido técnicas más específicas con sondas del ADN por medio del PCR con marcada especificidad.

La esporotricosis cutánea y la linfocutánea deben diferenciarse de otras linfangitis nodulares como: *Nocardia brasiliensis*, *Mycobacterium marinum*, *Leishmania brasiliensis*, *tularemia* y otras formas de micobacterias atípicas y de otras micosis sistémicas como la coccidioidomycosis, el ántrax agudo y la tuberculosis.

TRATAMIENTO

En los niños con infección fuera del SNC el tratamiento de elección es el itraconazol a la dosis de 100 a 200 mg/24h por un tiempo no menor de 2 años para una recuperación completa.

En casos de infección del SNC debe emplearse la amphotericin B asociada con el flucytosine.

En las formas pulmonares y en las diseminadas en pacientes inmunocompetentes debe emplearse el amphotericin B.

Históricamente se empleaba la solución saturada de yoduro de potasio por vía oral hasta varias semanas después que todas las lesiones habían curado. Su empleo está limitado por las manifestaciones tóxicas

El uso del calor local parece ser efectivo, pues estimula las funciones del neutrófilo.

Histoplasmosis

CAUSA

El *Histoplasma capsulatum variedad capsulatum* (HC) es un hongo dimórfico que se encuentra en la naturaleza en forma micelial (saprofita) y en los tejidos en forma de levadura.

Aunque la infección, la mayoría de las veces, es asintomática, los pacientes infectados por grandes cargas de conidias o los pacientes inmunocomprometidos desarrollan formas severas.

El tratamiento está indicado en todas las formas diseminadas, en los casos de histoplasmosis pulmonar crónica y en aquellas formas agudas que son disneicas, con infiltrados difusos o que no mejoran espontáneamente.

EPIDEMIOLOGÍA

El HC está presente en la mayor parte del mundo, es endémico en el este y centro de Estados Unidos, en los valles de los ríos Missouri, Ohio y Mississippi. También es prevalente en Argentina, el Caribe y en las zonas tropicales. Las razones para explicar esta distribución endémica son desconocidas, pero se supone que influyen los climas moderados, la humedad y las características específicas del suelo incluyendo la acidez, porosidad y el contenido orgánico (nitratos). Estos requerimientos de su crecimiento explican en parte la localización del HC en los llamados "microfocos". Este hongo se desarrolla en los suelos ricos en nitratos, como son los terrenos contaminados con

excrementos de aves o la presencia de maderas podridas. Los murciélagos se diferencian de las aves en que sufren la infección activa, por lo que se han reportado brotes focales de histoplasmosis después de la exposición intensa al guano del murciélago en las cuevas o puentes habitados por los murciélagos. La infección se adquiere por medio de la inhalación de las conidias (esporas).

La severidad de la infección está determinada por varios factores; la carga de las esporas en el aire inhalado, la virulencia del hongo y estado del sistema inmune del paciente. La reinfección es posible, pero requiere una gran carga de las esporas del hongo en la inhalación. Esta infección no se transmite de persona a persona.

En Cuba, se han reportado casos de histoplasmosis en niños que han estado en contacto con el hongo al visitar cuevas habitadas por los murciélagos (espacios cerrados).

El período de incubación es variable, como promedio de 1 a 3 semanas.

PATOGENIA

La inhalación de la microconidia es el estadio inicial de la infección humana por el HC. La conidia llega al alvéolo pulmonar, germina y prolifera como levadura. La infección inicial es una neumonitis localizada o en parches. La diseminación hematogena ocurre durante las dos primeras semanas antes de que se establezca la inmunidad específica. Después de 2 a 3 semanas se desarrolla la inmunidad celular facilitando el control de la infección. Los linfocitos CD4 activan los macrófagos que asumen propiedades fungicidas controlando la infección en los pacientes inmunocompetentes. En el momento de la germinación de las esporas, las levaduras penetran en los linfáticos que los llevan hacia los ganglios linfáticos hiliares que drenan hacia la circulación, donde son secuestrados por los macrófagos del hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea. Esta diseminación sigue típicamente a la infección primaria pulmonar.

La lesión pulmonar inicial se resuelve en 2 a 4 meses, pero también puede calcificarse recordando el complejo de Ghon en la infección tuberculosa. Alternativamente pueden aparecer lesiones calcificadas en formas de perdigones en el pulmón y el bazo.

La reactivación de la infección quiescente se postula que ocurre durante la inmunosupresión.

La reinfección también ocurre en personas inmunocompetentes que han tenido una infección por el HC bien documentada, cuando son sometidas a una carga marcada de conidias.

La reinfección suele ser menos grave que la infección primaria por la resistencia inmune inducida por el episodio inicial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección pulmonar primaria es autolimitada y en el 90 al 95 % de los casos es asintomática. En el 5 al 10 % restante se desarrollan infecciones sintomáticas sobre todo en los niños pequeños.

La magnitud de la exposición y el estado inmunológico del huésped influye en las manifestaciones clínicas. La infección que sigue a un bajo nivel de exposición en un paciente con el sistema inmune normal son típicamente asintomáticas, pero el rate de ataque para enfermedad clónica excede en 75 % en las exposiciones marcadas en los hospederos normales.

En las áreas endémicas, el 50 % de los adultos infectados por el HC están asintomáticos.

Las manifestaciones clínicas pueden clasificarse en:

- De acuerdo con el sitio de la infección (pulmonar, extrapulmonar y diseminada)
- De acuerdo con su evolución en aguda y crónica
- Según el patrón de infección (primaria o de reactivación).

Histoplasmosis pulmonar aguda

Los pacientes desarrollan un cuadro similar a la influenza y a partir del 3ro. o 4to. día de la exposición se presenta dolor torácico no pleurítico. El estudio de rayos X muestra un infiltrado pulmonar con adenopatías hiliares o mesentéricos y en ocasiones, áreas localizadas de opacidad pulmonar, pero puede ser normal. Los síntomas persisten por unos pocos días hasta dos o tres semanas.

El eritema nudoso puede presentarse en los adolescentes, pero en los niños es raro.

Las formas severas se acompañan de dificultad respiratoria e hipoxia severa que necesitan apoyo ventilatorio. El 10 % de estos pacientes con enfermedad aguda presentan un cuadro sarcoideo dado por: artritis, eritema nudoso, queratoconjuntivitis, iridociclitis y pericarditis.

Histoplasmosis diseminada progresiva

Se presenta en los niños con deficiencia en la inmunidad celular: infectados por el VIH, receptores de transplantes sólidos y en los menores de un año. Puede presentarse en una persona sana, pero sometida a una carga masiva de esporas del HC.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: Fiebre prolongada, falla en su medro, tos, hepatoesplenomegalia, adenopatías, neumonía, lesiones de piel y pancitopenia. La invasión del SNC es común. En la radiografía de tórax comúnmente se observan opacidades difusas intersticiales asociadas a veces con adenopatías, raramente puede ser normal. En ocasiones, los ganglios mediastinales y los granulomas se calcifican.

Otras manifestaciones clínicas serían; pericarditis en el 10 % de los casos sintomáticos, artralgias y artritis en el 5 %. También se han reportado la presencia de endocarditis y lesiones adrenales.

Histoplasmosis pulmonar crónica

Es primeramente una enfermedad del adulto, sus manifestaciones clínicas son similares a las de la tuberculosis posprimaria. En su evolución, puede presentarse el granuloma mediastinal y/o fibrosis del mediastino. Es una forma clínica muy rara en el niño.

La histoplasmosis puede reactivarse años después de la infección primaria en tejidos aislados principalmente en el SNC, en las suprarrenales y en las superficies mucocutáneas.

La infección diseminada o extrapulmonar en una persona infectada por el VIH es considerada como una infección que define la presencia de SIDA.

La histoplasmosis mezcla varios síntomas clínicos con la sarcoidosis. Es importante establecer el diagnóstico diferencial.

DIAGNÓSTICO

El cultivo del hongo es el método definitivo para el diagnóstico. El HC crece en los medios de cultivo estándar para los hongos. Se requieren de 2 a 6 semanas para su crecimiento. El empleo de una sonda de ADN acorta significativamente el tiempo requerido para la identificación del hongo. Este proceder puede aplicarse a cultivos no esporulados, reduciendo de esta forma el riesgo de exposición al personal técnico del laboratorio. La demostración directa de la levadura intracelular por medio de la coloración de Gomori u otras en muestras de médula ósea o en biopsias de tejidos infectados, es útil para el diagnóstico de las formas diseminadas o cónicas de la histoplasmosis.

La detección del antígeno polisacárido del HC en el suero, orina o el lavado bronquial por el test de radioinmunoensayo, permite el diagnóstico rápido, sensible y específico de las formas diseminadas en el 80 % y se utiliza además para el monitoreo de la respuesta terapéutica. Su detección en la orina en las formas agudas es del 70 %.

Reacciones cruzadas con antígenos de otros hongos se han demostrado en pacientes con formas diseminadas de: blastomycosis, paracoccidioimycosis y el *penicillium marneffeii*.

La seroconversión sigue siendo útil para el diagnóstico de la forma pulmonar aguda, sus complicaciones y la forma pulmonar crónica. El método utilizado es la fijación del complemento usando antígenos de la fase de micelio (histoplasmin) o los antígenos de la fase de levadura del HC. Un aumento en los títulos cuádruplo, o un simple título de 1:34 o mayor resulta una evidencia efectiva de infección.

Las pruebas cutáneas no son recomendadas para el diagnóstico. Solo son útiles en los estudios epidemiológicos.

TRATAMIENTO

El tratamiento no se requiere en pacientes inmunocompetentes, con histoplasmosis pulmonar ligera sintomática y en las asintomáticas.

Las indicaciones serían: niños con formas diseminadas y las formas agudas en los pacientes inmunocomprometidos. También se tratan aquellas infecciones agudas pulmonares, cuando los síntomas persisten por más de 4 semanas y cuando estén presentes adenopatías que obstruyen los bronquios, vasos y otros, en estos casos con complicaciones mediastinales, puede estar indicado el tratamiento quirúrgico.

La amphotericin B es el medicamento recomendado para las formas diseminadas y en los pacientes inmunocomprometidos la dosis es de 35 a 40 mg/kg como dosis total para minimizar las recaídas.

En otras condiciones, pueden emplearse el itraconazol o el fluconazol. El itraconazol ha sido efectivo en el tratamiento de las formas diseminadas moderadas en pacientes VIH positivos.

La duración del tratamiento en las formas diseminadas tratadas con el amphotericin B, es de 4 semanas, pero en los casos de coinfección con el VIH, la duración es mayor.

Los pacientes con infecciones ligeras y coinfectadas por el VIH, pueden tratarse con el itraconazol durante 3 meses, pero las formas moderadas o severas deben tratarse con amphotericin B por 2 semanas seguidas de itraconazol por 10 semanas.

Los pacientes con infección por el VIH requieren terapia supresiva de por vida con itraconazol y si no se tolera utilizar el fluconazol.

Infección del SNC. Las manifestaciones de infección del SNC se presentan en el 10 al 20 % de los pacientes que presentan formas diseminadas de la infección. El 60 % desarrollan meningitis subagudas y el 40 % presentan abscesos cerebrales. El diagnóstico es difícil, pues solamente el 25 % de los cultivos del LCR son positivos. El diagnóstico debe ser realizado por el aislamiento del hongo en otros órganos: médula ósea (35 %), sangre (35 %), secreciones respiratorias (25 %) y en otros sitios como ganglios, piel e hígado (10 %).

El tratamiento es la amphotericin B a la dosis de 0,7 a 1,0 mg/kg/24h, para un total acumulado de por lo menos 30 mg/kg ó 1 a 2 g.

La amphotericin B intratecal a la dosis de 0,25 a 1 mg/dosis/cada 48h o dos veces a la semana, debe ser administrada junto con la vía i.v. en todo paciente grave con meningitis y que no se acompaña de abscesos. La duración del tratamiento varía de 4 a 12 semanas. Debido a las recaídas frecuentes, se hace necesario un período de tratamiento mantenido por un tiempo prolongado con amphotericin B a la dosis de 50 a 80 mg i.v. semanalmente o cada dos semanas.

Malassezia

La tiña versicolor también conocida como pitiriasis versicolor es una micosis superficial de los jóvenes y los adultos de la edad media causada por levadura lipofílica *Malassezia furfur*. Esta micosis ha sido relacionada recientemente con otras condiciones: foliculitis pityriásica, dermatitis seborreica, dermatitis atópica y la caspa. Estudios recientes han identificado a la *Malassezia globosa* en la pitiriasis versicolor.

EPIDEMIOLOGÍA

La pitiriasis versicolor se localiza en áreas con presencia de glándulas sebáceas como el tronco superior, el cuello y los miembros superiores. La localización en la cara puede presentarse en los niños. Ha emergido como una causa infrecuente de fungemia en los pacientes con catéteres intravasculares. Los factores que predisponen a la infección incluyen: temperaturas elevadas, humedad, sobreabrigo, piel grasienta, aplicación de aceites en la piel, sudor excesivo, compromiso de la inmunidad, malnutrición y predisposición hereditaria. Tiene una frecuencia de recurrencia del 80 % después de dos años que puede necesitar tratamiento periódico.

PATOGENIA

Este hongo no causa ninguna reacción inflamatoria en el huésped y ocurre independiente del estado de su inmunidad y habitualmente no causa mucha morbilidad, pues los pacientes suelen asistir al médico por razones cosméticas. La transformación de las levaduras a hifas facilita la invasión de la infección. La agrupación de los blastosporos de paredes delgadas junto a las hifas, produce la apariencia característica a los espaguetis o bolas de carne (hifas cortas, angulares y levaduras brotando).

La funginemia por el catéter relacionada con la malassezia ocurre casi exclusivamente en pacientes que reciben lípidos por vía intravenosa. Es más común en los niños prematuros, pero pacientes mayores que padecen de enfermedades malignas o que tienen una disfunción inmunológica, pueden también presentarla.

Los síntomas son indistinguibles de otras infecciones sistémicas producidas por infección de los catéteres, pero debe ser sospechada en los neonatos que reciben infusiones de lípidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La MF se manifiesta por medio de máculas, pápulas eritematosas, hipopigmentadas o hiperpigmentadas con ligera descamación que pueden ser pruriginosas o no. Este organismo tiene un efecto inhibitorio en la pigmentación, no cura espontáneamente y puede durar años. Deben diferenciarse de: *T. corporis*, vitiligo, pitiriasis rosada, pitiriasis alba y la sífilis secundaria, entre otras.

DIAGNÓSTICO

Al examen con lámpara de Wood's toma un color amarillo pálido fluorescente. Puede ser detectada por la microscopía con KOH con su apariencia típica de "espaguetis y bolas de carne". Los cultivos no son necesarios.

TRATAMIENTO

El tratamiento local es efectivo. Se pueden emplear cremas de econazol, ketoconazol o shampoo. También se pueden utilizar lociones de selenio.

Se señala que las recurrencias son menores si se tratan por vía oral.

- Itraconazole: 200 mg en 24h por 5 a 7 días.
- Fluconazole: 400 mg como dosis única.
- Ketoconazole: 200 mg en 24h por 5 a 10 días.

El tratamiento de las infecciones por catéter es detener la infusión y retirar el catéter, las formas invasivas deben ser tratadas con la amphotericin B o los imidazoles.

Zygomycosis

Zygomycosis (mucormycosis o phycomycosis) se refiere a un grupo de infecciones micóticas oportunistas caracterizadas por invasión vascular, trombosis y necrosis causadas por un hongo dimorfo del orden *Mucorales*.

CAUSA

Los organismos más comúnmente aislados pertenecen a la clase de los *Zygomycetes* y al orden *Mucorales*, miembros de los géneros *Rhizopus*, *Absidia*, *Cunninghamella* y *Mucor*.

Las enfermedades producidas por estos organismos son virtualmente idénticas.

Son microorganismos aerobios y se supone que en los laboratorios de microbiología crezca en un período de incubación de 2 a 5 días.

EPIDEMIOLOGÍA

Los géneros *Rhizopus*, *Absidia*, *Cunninghamella* y *Mucor* son ubicuos y están presentes en el suelo, en las materias descompuestas animal o vegetal y en los quesos, frutas y pan mohosos.

La exposición a las esporas es frecuente, ocasionando la infección en los niños normales por inhalación de las esporas, tras la picadura de insectos o heridas penetrantes con instrumentos contaminados. No existe transmisión de persona a persona. La forma invasiva es poco frecuente y se presenta casi exclusivamente en niños inmunocomprometidos, diabetes mellitus, acidosis persistente, leucemia, tratamiento con esteroides, trasplantes de órganos y pacientes VIH positivos.

PATOGENIA

El mecanismo primario es la inhalación de las esporas del medio ambiente para las formas pulmonares. La inoculación percutánea puede producir zygomyces cutánea o subcutánea y la ingestión de alimentos o agua contaminada produce la forma digestiva. Los neutrófilos son importantes en la respuesta inmune y puede explicar la predilección de la zygomyces en los pacientes neutropénicos o con disfunción de ellos. Los neutrófilos matan el hongo por medio de la generación de metabolitos oxidativos y de las defensinas catiónicas. Las cifras de hierro aumentadas en el suero aumentan la sensibilidad a las infecciones. La acidosis sistémica tiene niveles elevados de hierro sérico lo que puede explicar el por qué la diabetes mellitas es un factor de riesgo.

La disfunción de los macrófagos pudiera facilitar el crecimiento y la diseminación del hongo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas han sido tradicionalmente divididas en 5 formas:

- Sinusitis/rinocerebral.
- Pulmonar.
- Gastrointestinal.
- Cutánea.
- Diseminadas.

Las más comunes son la rinocerebral y la pulmonar. Existen condiciones que predisponen para que se produzcan estas formas clínicas.

Sinusitis/rinocerebral. Los pacientes con diabetes mellitus y hemopatías malignas típicamente desarrollan la mucormycosis rinocerebral, que se caracteriza por la invasión del hongo a partir de las turbinas nasales comenzando con una sinusitis (cefaleas, dolor retro orbitario, fiebre y secreción nasal) seguido de toma de la órbita que se manifiesta por celulitis orbital, ptosis palpebral, parálisis de los músculos extraoculares, proptosis, quémosis y oftalmoplegia. El examen de la mucosa nasal demuestra áreas negras de necrosis, se extiende a las zonas vecinas que se vuelven rojas, luego violáceas y al final, negras, como vasos trombosados y tejido necrótico. La invasión del hongo al cerebro resulta en la formación de abscesos y necrosis en los lóbulos frontales o frontotemporales. Por diseminación, puede localizarse en los lóbulos occipitales y el tronco cerebral.

Los pacientes con leucemia, cuando se acompañan de neutropenia, pueden desarrollar formas rinocerebrales, pulmonares y formas diseminadas. En los pacientes neutropénicos, las formas más frecuentes son las pulmonares, que solo pueden manifestarse por fiebre, disnea y dolor torácico. Los hallazgos radiológicos no son muy marcados, debido a la ausencia de células inflamatorias que son las que infiltran el pulmón. Las le-

siones radiológicas reflejan el tejido necrótico y hemorrágico, cuya extensión no se corresponde con la lesión anatómica.

La forma cutánea se presenta en los pacientes con trauma mantenido o por los vendajes aplicados y mantenidos sobre la piel. Las esporas que están presentes en la piel o introducidos por los vendajes contaminados, proliferan e invaden la piel y el tejido subcutáneo. Se presentan como pápulas eritematosas que se ulceran, presentando una zona central de color negro. Estas lesiones son dolorosas y se acompañan de fiebre.

La forma gastrointestinal se presenta en los niños que padecen de malnutrición severa o prematuridad (dolor, distensión abdominal con hematemesis y melena. Pueden sufrir perforaciones gastrointestinales). Todos los segmentos intestinales pueden ser invadidos, pero los más afectados son el estómago, el íleon y el colon.

La infección diseminada toma generalmente dos o más órganos estando siempre presente la forma pulmonar. La toma del SNC sigue a la invasión de las formas nasales o paranasales. La vía hematogena es propia de los drogadictos. Los infartos cerebrales son frecuentes en estos pacientes sobretodo si son VIH positivos

Recientemente, se ha reportado en pacientes tratados con deferoxamine (por presentar hemosiderosis con sobrecarga de hierro y aluminio, en pacientes asociados a la hemodiálisis) el desarrollo de formas diseminadas cuyo mecanismo ya ha sido señalado.

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico se requiere la identificación histológica del hongo o su recuperación por los medios de cultivo. En las biopsias, el hongo aparece como hifas de paredes gruesas, no tabicadas y con ramificaciones en ángulo recto, en las coloraciones de plata.

La invasión de los vasos sanguíneos es la mayor manifestación de la mucormycosis, áreas de vasculitis con trombosis hemorrágica o infarto son pistas para el diagnóstico diferencial. Las hifas son fácilmente visualizadas en los cortes de tejidos coloreados con hematoxilina-eosina, también por medio de la reacción de Schiff con el ácido periódico o la coloración de Grocott-Gomori (nitrato de plata y metanamina).

Los resultados imagenológicos por medio del TAC o la resonancia magnética (IRM) se han señalado como de gran valor en la identificación de la mucormycosis. El TAC de cráneo presenta signos típicos de invasión de los senos, con opacidad, y a veces engrosamiento de los músculos perioculares, sobre todo del músculo recto medio. También se hace evidente la presencia de proptosis. Las lesiones cerebrales pueden estimularse utilizando el TAC con contraste, pues cuando la lesión se organiza, la pared de los abscesos puede visualizarse.

Los resultados de IRM identifican los trombos en el seno cavernoso y en otros vasos, también se visualizan la invasión de los músculos oculares.

TRATAMIENTO

La efectividad del tratamiento depende de la coordinación entre el tratamiento médico y el quirúrgico. El debridamiento quirúrgico extenso, es quizás la opción más importante y debe ser evaluada inmediatamente. La función de la cirugía es retirar todo el tejido no vitalizado.

Un importante abordaje médico es tratar de controlar lo antes posible las posibles causas predisponentes (ketoacidosis, neutropenia, malnutrición y el tratamiento con deferoxamine).

La droga de elección es el amphotericin B por vía i.v. a la dosis de 1 a 1,5 mg/kg/24h, en los casos con evolución agresiva y rápidamente progresiva deben emplearse dosis mayores: 1,5 mg/kg/24h, dosis máxima 30 mg/kg. Una vez que el paciente esté estable, debe administrarse una dosis menor: 0,8 a 1,0 mg/kg/24h y el tratamiento en días alternos puede ser establecido. La duración del tratamiento depende de la respuesta del paciente, la presencia de la enfermedad subyacente, y la tolerancia al amphotericin B.

Cuando se realiza el diagnóstico precoz acompañado de un tratamiento médico quirúrgico agresivo la mortalidad es de menos del 20 %.

Tratamiento de la mucormycosis rhinocerebral. La infección cerebral usualmente comienza en las turbinas nasales, presentando el paciente dolor facial, ce-

faleas y fiebre. Cuando la lesión se extiende, la invasión de la órbita es común y se desarrolla una celulitis orbitaria. Se presenta una pérdida de la visión, dolor ocular, proptosis, quémosis y parálisis de los músculos extraoculares. La infección pudiera extenderse a los senos cavernosos con trombosis secundaria. Posteriormente, la invasión produce abscesos en el lóbulo frontal. La arteria carótida interna puede ser invadida que le produce trombosis con infarto cerebral.

El tratamiento es muy difícil y requiere un debridamiento quirúrgico agresivo y el empleo de la amphotericin B en altas dosis: 1,0 a 1,5 mg/kg/24h, dosis total 70 mg/kg, durante varias semanas antes de disminuir la dosis. Las formulaciones lipídicas deben ser empleadas en caso de toma renal o en los intolerantes a la amphotericin B no lipídica a la dosis de 5 mg/kg/24h, así como el empleo de los factores estimuladores de las colonias de granulocitos y macrófagos en casos de neutropenia u oxigenación hiperbárica.

Se pueden usar en los casos severos el tratamiento adicional con rifampin y flucytosina combinados con la amphotericin.

Enfermedades micóticas adicionales

Además de las micosis tradicionales, los lactantes y niños mayores pueden infectarse con especies de hongos que no son aislados comúnmente. Las infecciones causadas por estos agentes adicionales ocurren fundamentalmente en los niños inmunocomprometidos o portadores de una condición sobreañadida que los predispone a la infección micótica (Cuadro 114.2).

Cuadro 114.2.

Enfermedad y agente	Condiciones subyacentes	Reservorio vía entrada	Cuadro clínico	Diagnóstico	Tratamiento
Fusariosis, especies- <i>Fusarium</i> .	Granulocitopenia. Transplante de médula ósea	Vía respiratoria Senos nasales y piel	Infiltrado pulmonar, Lesiones de piel, Sinusitis, infección diseminada	Hemocultivo, muestra hística	Altas dosis de Amphotericin-B 1-1,5 mg/kg/día y flucytosine
Penicilliosis, <i>Penicillium marneffeii</i> .	Infección por VIH	Vía respiratoria	Neumonitis, dermatitis, infecciones diseminadas	Hemocultivo, Medulocultivo, Muestra hística	Itraconazol o Amphotericin B, Imidazoles
Phaeohyphomycosis. Especies bipolares	Transplante de órganos	Medio ambiente	Sinusitis	Cultivo hístico y examen histo- patológico	Itraconazol o Amphotericin B. Tratamiento
Especie Curvalaria	Prematuridad, piel sin integridad, pólipos nasales, asma, sinusitis	Medio ambiente	Sinusitis micótica alérgica. Dermatitis, infección diseminada	Cultivo hístico y examen histo- patológico	Micosis alérgica, Esteroides. Enf. Invasiva: Itraconazol y Amphotericin B

Cuadro 114.2.

Especie Exserohilium	Inmunosupresión. Piel sin integridad	Medio ambiente	Sinusitis, neumonía, Infección ocular, Lesiones cutáneas	Cultivo y examen histopatológico de tejidos	Amphotericin B, Itraconazole. Tratamiento quirúrgico
Pseudallescheria boydii.	Inmunosupresión	Medio ambiente	Neumonía, infección diseminada. Micetoma (inmuno- competentes)	Cultivo y examen histológico de tejidos	Itraconazole, Tratamiento quirúrgico
Especie Scedosporium.	Inmunosupresión	Medio ambiente	Neumonía, Infección diseminada osteomielitis y artritis séptica en inmunocompetentes	Cultivos y examen histopatológico de los tejidos	Itraconazole o Amphotericin B
Trichosporinbeigeli	Inmunosupresión	Flora normal de la piel, deposiciones y cultivos de orina	Infecciones por vía sanguínea: Endocarditis, Neumonitis.	Hemocultivos y examen histopatológico de tejidos	Amphotericin B y flucytosina

Pneumocystis carinii (jirovecii)

El *Pneumocystis carinii* (PC) actualmente conocido como *Pneumocystis jirovecii* (PJ) se mantuvo como una infección poco común hasta 1981 cuando su aparición en homosexuales y en drogadictos anunciaba el comienzo de la epidemia del SIDA (ver VIH).

CAUSA

El PJ parece ser un hongo primitivo inusual basado en las homologías de las secuencias de su ADN. Sin embargo, retiene varias similitudes biológicas y morfológicas con los protozoos: es susceptible a un número de agentes antiprotozoos, pero resistente a muchos agentes antimicóticos.

EPIDEMIOLOGÍA

El PJ es un parásito extracelular común que se encuentra en los mamíferos de todo el mundo sobre todo en los roedores. Tiene un tropismo para el crecimiento en la superficie del aparato respiratorio de los mamíferos. Si este organismo, cuando está presente en los animales es infeccioso, para el hombre no está bien determinado. El PJ aislado de ratas, ratones y hurones es distinto genéticamente en cada uno de ellos y también del de los humanos. Infecciones asintomáticas ocurren precozmente en la vida, con más del 75 % de los niños sanos que adquieren anticuerpos a la edad de 4 años. En los países en desarrollo y en los tiempos de hambruna en los países subdesarrollados, la neumonía por el PJ ha ocurrido en formas epidémicas, afectando principalmente los niños desnutridos. También se han reportados epidemias en niños prematuros.

En los países industrializados la neumonía por PJ ocurre principalmente en los pacientes inmunocomprometidos con deficiencia de la inmunidad celular, particularmente en los VIHpositivos, en los pacientes transplantados y en las enfermedades malignas bajo tratamiento con inmunosupresores y en niños con deficiencias inmunes primarias.

La infección por el PJ es la infección oportunista más severa en los VIHpositivos adquirida perinatalmente y es una de las enfermedades más comunes que define el diagnóstico del SIDA en los niños.

Aunque el inicio de la enfermedad puede ser a cualquier edad, incluyendo, en raros casos, durante el primer día de vida, el PJ se presenta fundamentalmente en los niños VIHpositivos entre los 3 y 6 meses. La incidencia del PJ disminuye cuando la quimioprofilaxis es más ampliamente utilizada.

El modo de transmisión se desconoce. Se proponen dos hipótesis:

- Transmisión de persona a persona por la vía respiratoria (demostrada en animales de experimentación)
- La adquirida del ambiente.

Evidencias circunstanciales sugieren que la transmisión de persona a persona puede ocurrir, pero que la identificación del contacto con una persona infectada antes de su inicio es muy rara.

La infección primaria que produce enfermedad ocurre en la infancia, mientras que la reactivación de la infección latente por la inmunosupresión se ha propuesto para explicar la enfermedad después del segundo año de vida. Recurrencias en los pacientes inmunodeprimidos son frecuentes sobre todo en los pacientes con SIDA.

En los pacientes que padecen de leucemia o linfomas, la enfermedad puede presentarse durante la remisión o recaída. El período de comunicación se desconoce.

El período de incubación es desconocido.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por el PJ clásicamente se presenta como una neumonitis difusa subaguda caracterizada por una tetrada de hallazgos clínicos: taquipnea, disnea, tos y fiebre. Al examen físico se presentan: taquicardia, distrés respiratorio y tirajes difusos. La auscultación es típicamente no específica. La PJ se caracteriza por una hipoxemia progresiva. Los gases arteriales revelan una disminución de la tensión del oxígeno arterial (PAO₂) y una elevación del gradiente de presión de oxígeno alveoloarterial. La deshidrogenasa láctica está elevada, llegando a valores tan altos como 1 000 a 2 000 U/mL, pero este hallazgo no es específico de la PJ y puede ser visto en otras enfermedades difusas pulmonares.

Los hallazgos radiológicos precoces pueden ser normales o puede incluir hiperaereación, con engrosamiento peribronquial.

Cuando la enfermedad progresa, se desarrollan signos radiológicos típicos como infiltrados intersticiales o alveolares bilaterales, extendiéndose de las regiones perihiliares hacia la periférica, hasta abarcar ambos campos pulmonares. Posterior progresión resultan por la colección de las lesiones en los espacios aéreos bilaterales con la formación de broncogramas aéreos. Lesiones menos típicas serían los infiltrados focales o en parches, y las cavidades (neumatocele y derrames). Más raramente neumotorax.

PATOGENIA

El PJ largamente considerado como un protozooario, actualmente se cree que está más relacionado con los hongos. Es un organismo de 1,5 a 5,0 UM que presenta tres formas: el trofozoito que es la forma más común, el quiste y el prequiste o estado intermedio.

El PJ es comúnmente encontrado en los pulmones de personas sanas. Muchos niños han estado expuestos a la infección a la edad de 3 a 4 años y su ocurrencia es universal.

Estudios en animales sugieren que el PJ es comunicable y transportado por el aire. Existen evidencias en humanos sobre este modo de transmisión, proporcionadas por el análisis molecular del PJ obtenido de grupos de pacientes relacionados con brotes hospitalarios. Pruebas de transmisión humana fueron encontradas en casos de neumonías recurrentes donde el genotipo del PJ en la misma persona fue diferente al de los episodios previos.

El PJ no se cultiva fácilmente, lo que hace el diagnóstico dependiente de la demostración del organismo en las secreciones o tejidos. El PJ establece la infección dentro del alvéolo, donde prolifera como un parásito extracelular. El edema intersticial, la membrana hialina formada y la proliferación de los organismos llenan los espacios alveolares resultando de todo ello una hipoxemia progresiva y falla respiratoria.

La infección ocurre cuando están presentes defectos en la inmunidad celular y humoral. Una vez inhalado, la forma trófica del organismo se adhiere al alveolo y los defectos inmunitarios le permiten la replicación no controlada del germen y el desarrollo de la enfermedad incluyendo los siguientes hechos:

- El macrófago alveolar activado sin un número suficiente de células CD4+ es incapaz de erradicar el germen.
- El aumento de la permeabilidad alveolocapilar documentada por la microscopía electrónica.
- Los siguientes cambios fisiológicos:
 - Hipoxemia con aumento del gradiente del oxígeno alveoloarterial.
 - Alcalosis respiratoria.
 - La capacidad de difusión dañada.
 - Los cambios en la capacidad pulmonar total y de la capacidad vital.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de la PJ se realiza por la demostración del organismo en el tejido pulmonar o en las secreciones respiratorias. El proceder más sensible y específico es la biopsia pulmonar a cielo abierto o la biopsia transbronquial. Sin embargo, la broncoscopia con lavado broncoalveolar, la inducción del esputo en los niños mayores y adolescentes y la intubación con aspiración endobronquial profunda, son métodos menos invasivos y frecuentemente diagnósticos, han sido mucho más sensibles en los pacientes VIH positivos, pues presentan un mayor número de organismos comparados con los pacientes VIH negativos con PJ.

Los colorantes más útiles para identificar las paredes gruesas de los quistes son: methenamine silver, azul de toluidine o calcofluor white, y los anticuerpos monoclonales fluoresceína conjugados. Las formas de los trofozoitos extraquísticos son identificados por la coloración con Giemsa, coloración de Wright-Giemsa modificada y los anticuerpos monoclonales fluoresceína conjugados.

TRATAMIENTO

Debe iniciarse rápidamente en caso de sospecha y no se debe esperar la confirmación diagnóstica.

El tratamiento debe incluir:

Al inicio, indicar el trimetropin-sulfametoxazole (TMP-SMX) o la pentamidine, esteroides i.v. y soporte respiratorio intensivo.

El TMP-SMX es el tratamiento escogido para los niños con PC. La dosis es de 20 mg/kg/día del TMP y 100 mg/kg/día del SMX, en dosis divididas cada 6h, preferentemente por vía i.v. por 21 días. El medicamento puede ser cambiado para la vía oral cuando la mejoría del paciente sea sustancial. Las reacciones a la droga son más frecuentes en los pacientes VIHpositivos; en los niños es del 15 %. Si las reacciones no son severas, se recomienda continuar el tratamiento, pues el 50 % de los casos con severas reacciones, subsecuentemente han sido tratados exitosamente con TMP-SMX.

La administración i.v. de pentamidine (4 mg/kg/día, una vez al día) es una alternativa para los niños y adultos que no toleran el TMP/SMX, o que tienen formas severas de la infección y su respuesta al TMP-SMX no ha sido buena después de 7 días. Los efectos terapéuticos de la pentamidine en los adultos son similares a la del TMP-SMX. Sin embargo, la pentamidine está asociada con una alta incidencia de reacciones tóxicas, que incluyen: pancreatitis, disfunción renal, hipoglicemia, hiperglicemia, hipotensión, fiebre y neutropenia.

El atovaquone está aprobado en los adultos para su empleo en las formas moderadas de la PC que son intolerantes al TMP-SMX. No existe experiencia en los niños con esta droga. En los pacientes con SIDA es necesario la profilaxis de por vida.

Uso de los esteroides. Los esteroides son beneficiosos en el tratamiento de los adultos VIHpositivos con formas moderadas o severas de PJ. Para los adul-

tos y adolescentes mayores de 13 años, la dosis es de 80 mg/día/vía oral de prednisona dividida en 2 dosis, los primeros 5 días de tratamiento; 40 mg/una vez al día, del día 6 al 10 y 20 mg una vez al día del 11 al 21.

Aunque no hay estudios controlados en niños pequeños, algunos expertos incluyen los esteroides como parte del tratamiento para los niños con formas moderadas o severas de la PJ. La dosis recomendada por estos expertos es de 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente por 7 a 10 días, seguido de una disminución de la dosis en los próximos 10 a 14 días.

Otras medidas. Se hace necesario un soporte respiratorio integral, incluyendo oxígeno complementario, soporte ventilatorio y una buena limpieza pulmonar para obtener un mejor pronóstico. Los niños están en riesgo para el distrés respiratorio y complicaciones secundarias, incluyendo el neumotórax e infecciones bacterianas secundarias.

PROFILAXIS DE LA PC

La profilaxis contra el primer episodio de la infección por el PC está indicado en todo paciente inmunocomprometido. Esto incluye: personas VIHpositivas, niños portadores de inmunodeficiencias primarias y secundarias (drogas inmunosupresoras) (Cuadro 114.3).

Todo niño VIHpositivo con antecedentes de haber adquirido un infección por PJ debe recibir profilaxis de por vida.

Esquema de profilaxis del PJ para los niños de 4 semanas o mayores

- Régimen recomendado.
TMP-SMX, 150 mg/m²/día de TMP con 750 mg/m²/día de SMX, administrado por vía oral dividido en dos dosis, 3 veces por semana en días consecutivos (lunes, martes y miércoles).

Cuadro 114.3. Recomendaciones para el inicio de la profilaxis de la PJ en los niños expuestos a la infección por el VIH, de acuerdo con su edad y el estado inmune.

Edad y estado de la infección por el VIH	Profilaxis de PC
• Desde el nacimiento hasta 4-6 semanas expuesto al VIH	No profilaxis
• De 4-6 semanas a 4 meses expuesto al VIH	Profilaxis
• De 4-12 meses:	
- Infectado por el VIH o indeterminado	Profilaxis
- Excluida la infección por el VIH	No profilaxis.
• De 1 a 5 años infectado por el VIH	Profilaxis si CD4+ menos de 500/uL o el % es de -15 %
• De 5 años o mayor infectado por el VIH	Profilaxis si CD4+ menos de 200/uL o el % es de -15 %.

- Alternativas aceptadas.
TMP-SMX a la misma dosis, pero como una dosis simple 3 veces a la semana de la misma forma anterior.
TMP-SMX a la misma dosis por vía oral dividida en 2 dosis, los 7 días de la semana.
TMP-SMX a la misma dosis por vía oral dividida en dos dosis, 3 veces a la semana en días alternos (lunes, miércoles y viernes).
- Régimen alternativo cuando el TMP-SMX no es tolerado:
Dapsone (mayores de un mes de edad), 2 mg/kg (máximo 100 mg) por vía oral una vez al día, o 4 mg/kg (máximo 200 mg) por vía oral cada semana.
Pentamidine en aerosol (niños mayores de 5 años), 300 mg administrados por inhalación mensualmente.
Atovaquone (niños de 1-3 meses de edad y >24 meses, 30 mg/kg por vía oral una vez al día.
Niños de 4 meses a 24 meses, 45 mg/kg oral una vez al día.

Bibliografía

Aspergillosis

- David A. Stevens, Virginia L. Kan y Vicki A. Morrison. Practice Guidelines for Diseases caused by Aspergillus. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;30: 696-709.
- Abida K. Haque. Pathology of common pulmonary fungal infections. *J. Thorac Imagin*. 1992;7(4): 1-11.
- Susan D. John and Leonard E. Swischuk. Fungal infections of the chest in infants and children. *J. Thorac Imaging*. 1992;7(4):91-98.
- Richard E. Behrman MD, Robert M Kliegman MD y Hal B Jenson MD Nelson Text Book of Pediatric 17th edition. W.B Saunders Company Philadelphia.

Blastomycosis

- Peter G. Pappas. Blastomycosis, *Seminars in Respiratory and Critical Care*. 1997;18:217-223.
- Robert W. Bradsher. Clinical considerations in Blastomycosis. *Infectious Diseases in Clinical Practica*. 1992;1:97-104.
- Susan D. John and Leonard E. Swischuk. Fungal infections of the chest in infants and children. *J. Thorac Imaging*. 1992;7 (4): 91-98.
- Robert E Behrman MD, Robert M Kliegman and Hal B Jenson MD. Nelson. Textbook os Pediatric 17th. 2003. W.B. Saunders Company. Philadelphia.
- Rubert W Bradsher MD, Stanley W Chapman MD y Peter G Pappas MD. Blatomycosis. *Infectious Diseases Clinic of North America*. 17(2003) 212-40

Candida

- Thomas J. Walsh. Management of immunocompromised patients with evidence of an invasive mycosis. *Hematology/Oncology Clinic of North America*. 1993;2:1003-1026.
- Akpan And R. Morgan. Candidiasis. *Postgraduate Medical Journal* . 2002;78:455-459.

Coccidioidomycosis

- Linda S. Snyder and John N. Galgiani. Coccidioidomycosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 1997;18:235-247
- Yom M Chiller MD, John N Galgiani MD y David A Stevens MD. Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin N AM* 17(2003) 41-57.

Cryptococcus

- Linda M. Mundy and Willian G. Powderly. Invasive Fungal Infections; Cryptococcosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 1997;18: 249-257.
- Julia A McMillan, Catherine D. DeAngelis, Ralph D. Feigin, Joseph B. Warshaw. *Oski's Pediatrics. Principles and Practice*. 3th edition 1999. Lippincott Willians & Willians.

Esporotricosis

- Burch J. M. Morelli J.G. Weston WL. Unsuspected Sporotrichosis in Childhood. *Pediatric Infect Dis. J.* 2,001;4: 442S.
- Conias S, Wilson P. Epidemic cutaneous sporotrichosis: Report of 16 cases. *Australia J. Dermatol*. 1998;39:34-37.
- Flavio Queiroz-Telles MD. Michael R McGinnis MD, Ira Salkin MD and John R Graybill. Subcutaneous Mycosis. *Infect Dis Clinic Am*. 17(2003) 59-85.

Histoplasmosis

- Susan D. John, Leonard E. Swischuk. Fungal infections of the chest in infant and children. *J. Torax Imaging* 1992;7:91-98.
- Abida K. Haque. Pathology of Comon Pulmonary Fungal Infections. *J. Torax Imaging*. 1992;7:1-11.
- L.J. Wheat, C. A. Kauffmant . Histoplasmosis. *Imfect Dis Clin N Am*. 17 (2003) 1-19.

Malassezia

- Richar E. Behrman, R. M. Kliegman and H. B. Jenson. Nelson, Textbook of Pediatrics. 17tn Edition. Saunders Company. 2003.
- M.R. Lander Straten et al. Cutaneous infectious. *Infect Dis Clinic N Ame*. 17 (2003) 87-112.

Mucor

- Alan m. Sugar. Mucormycosis. *Clinical Infectious Diseases*. 1992; 14(Suppl-1)S126-9.
- Brad Stellberg, john Edward Jr and Ashraf Ibrahim. Novel Perpepectives on Mucormycosis: Pathophysiology presentation and Management. *Clinical Microbiology Review*. 2006-July p-556-569.

Pneumocystis carinii (jirovecii)

- American Academy of Pediatrics. Pneumonitis carinii. In: Pickering LK, ed Red Book 2003 Report of the Committee on infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, ILL. American Academy of Pediatrics.

Miscelánea

Jesús Perea Corral
Gladys Fernández Couce

Leptospirosis

Esta enfermedad fue descrita por primera vez como entidad clínica en 1886 por *Adolfo Weill*, el cual diferencia y describe el síndrome íctero hemorrágico, acompañado de insuficiencia renal con otros padecimientos ictericos. En 1915, *Inada* y *cols.* cultivaron y aislaron por primera vez el microorganismo causal. Durante los años 1966 y 1967, en Cuba, se confirmó la enfermedad mediante su aislamiento en hemocultivos y mediante la prueba de aglutinación. Es una zoonosis de carácter universal causada por una especie patógena del género de las *Leptospiras* caracterizada por manifestaciones clínicas de una vasculitis de los vasos pequeños. El 90 % se manifiesta como una enfermedad aguda febril con un curso bifásico y un excelente pronóstico. En el 10 %, la presentación es más dramática, con gran porcentaje de mortalidad (enfermedad de Weil).

CAUSA

La leptospira, agente infeccioso causal de esta enfermedad pertenece a la familia de las *Spirochaetales*, que son similares en apariencia y cultivación.

La clasificación basada en la homología del ADN reconoce la heterogeneidad de la leptospirosis clásica y divide la *L. interrogans* y la *L. biflexa* en 12 nuevas especies que se agrupan por serotipos y serovariedades utilizando el test de aglutinación microscópico (TAM). Las leptospiras patógenas pertenecen a una sola especie, *Leptospira interrogans*, que contiene aproximadamente 200 variantes comprendidas en 23 serogrupos, de los cuales los que se encuentran con más frecuencia en Cuba son la *Icterohaemorrhagiae*, *Canicola*, *Hebdomadis* y *Pomona*, esta última con alta incidencia en brotes epidémicos. Es una bacteria aeróbica que puede visualizarse por métodos de campo obscuro o por medio de la coloración por la plata. Se requieren medios especiales de cultivo para su crecimiento y puede tomar semanas para que los cultivos sean positivos.

EPIDEMIOLOGÍA

Es una zoonosis de distribución mundial. Virtualmente todos los mamíferos pueden ser infectados. El

reservorio principal para los humanos es la rata, pero otros importantes reservorios son: perros, gatos, ganado y otros animales domésticos y salvajes, que excretan la leptospira por la orina.

Se habla incluso de la posibilidad de transmisión de persona a persona, aunque no bien demostrado. El hombre es el huésped accidental en esta cadena epidemiológica, el cual puede infectarse en forma directa por aerosoles, por contacto directo con la orina, sangre, tejidos u órganos de animales infectados, por la piel preferentemente húmeda y/o escoriada, o las mucosas de la conjuntiva, nasofaringe o vagina, aunque también está descrita por la ingestión de alimentos contaminados.

La enfermedad constituye un riesgo profesional para agricultores, criadores de ganados, y empleados de mataderos. Personas que se puedan bañar en depósitos de aguas que se encuentren contaminadas pueden adquirir la enfermedad.

Tiene una alta prevalencia en países tropicales y subtropicales donde hay precipitaciones pluviales y el suelo es neutro o ligeramente alcalino. Los animales infectados pueden transmitir la infección durante toda la duración de la leptospirosis (entre 1 a 3 meses, a veces más).

El período de incubación de esta enfermedad oscila entre 7 y 12 días, aunque puede ser de 2 a 20 días. Formas asintomáticas ocurren, sin embargo, la infección usualmente es sintomática. Tiene dos formas clínicas de presentación: leptospirosis icterica o síndrome de Weil, y leptospirosis anictérica, las cuales tienden a seguir un curso bifásico.

PATOGENIA

La leptospira penetra a través de la piel húmeda y preferiblemente excoriada o por medio de las membranas mucosas. Después de penetrar la piel o las mucosas, la leptospira circula y se disemina por el organismo. La lesión inicial es un daño del endotelio de los pequeños vasos (vasculitis de los capilares), manifestada por edema endotelial, necrosis e infiltración linfocítica que estará presente en todo órgano afectado con el siguiente daño isquémico en el hígado, riñón, meninges, músculos, suprarrenales, pulmón, miocardio y SNC.

La vasculitis capilar y la salida de los eritrocitos causan petequias, sangramientos mucosos e intraparenquimatosos. La trombocitopenia no es un hallazgo consistente. La lesión directa del hígado parece causar la ictericia aunque se ha sugerido también la hemólisis y la obstrucción biliar. La congestión vascular y la desorganización de los hepatocitos es el sello de la lesión hepática. Las lesiones pulmonares son producidas por lesión capilar alveolar focal o difusa. El edema intersticial e intraalveolar y el sangramiento producido

por la vasculitis pueden progresar a una franca hemorragia (leptospirosis pulmonar hemorrágica). En el riñón se observa necrosis tubular y posteriormente nefritis intersticial. El glomérulo es habitualmente respetado.

Después de un período de incubación de 7 a 12 días, comienza una fase inicial septicémica donde puede aislarse la leptospira en la sangre, LCR y en otros tejidos.

Los síntomas iniciales que suelen durar de 2 a 7 días son seguidos de una fase breve, habitualmente asintomática, donde el paciente dice sentirse bien instalándose a continuación la fase inmune.

Esta fase inmune está asociada con la aparición de los anticuerpos circulantes, la desaparición de la leptospira de la sangre y el LCR y la aparición de síntomas y signos adicionales. Esta fase puede durar varias semanas y a pesar de presentar anticuerpos circulantes, la leptospira está presente en el riñón, la orina y el líquido acuoso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La leptospirosis se presenta clínicamente por dos síndromes clínicos bien definidos: el síndrome anictérico (90 % de los casos) y el icterico (10 %).

En la mayoría de los casos, las manifestaciones clínicas son discretas y la sospecha de la enfermedad es la que precisa el diagnóstico en los primeros 7 a 10 días, ya sea por la presencia de genio epidémico o sospecha en un personal con altas posibilidades de infección. La única manifestación clínica puede ser fiebre, acompañada de malestar general y debilidad y dolor en masas musculares.

Como habíamos mencionado anteriormente, la enfermedad tiene un curso bifásico, una primera fase denominada septicémica (común a ambos síndromes), que tiene una duración de 3 a 7 días, y se caracteriza por un comienzo brusco de fiebre, escalofríos, cefalea intensa, vómitos, mialgias y dolor abdominal. Al examen físico se detecta inyección conjuntival con fotofobia y cefalea retroorbitaria, debilidad fundamentalmente en miembros inferiores, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y lesiones cutáneas, las cuales pueden ser maculopapulosas, urticarianas, petequiales, purpúricas e incluso descamativas. Otras manifestaciones pueden verse, pero con menor frecuencia como es el caso de faringitis, neumonías, artritis, carditis, orquitis y colecistitis. En este período solo es posible confirmar el diagnóstico aislando la leptospira en el LCR en la forma anictérica, y en la forma icterica en sangre y LCR.

La segunda fase denominada inmune se extiende aproximadamente por 10 días y difiere de una forma de presentación a otra: en la forma anictérica puede aparecer meningitis aséptica que es el sello de la fase inmune, solo el 50 % tienen manifestaciones clínicas, pero el LCR

es anormal en el 80 % de los casos, neuropatías periféricas, parálisis de nervios craneales, fiebre, uveítis y rash. En la forma de presentación icterica (síndrome de Weil) hay alteraciones en la función hepática y renal. En casos fulminantes, pueden existir fenómenos hemorrágicos y colapso cardiovascular: existe hepatoesplenomegalia, dolor en hipocondrio derecho, puede existir hematuria, oliguria y llegar a la anuria, en otras ocasiones, más raramente, insuficiencia cardíaca. El 90 % de los niños afectados tienen alteraciones del ECG. Las manifestaciones hemorrágicas pueden estar presentes como epistaxis, hemoptisis, o hemorragias digestivas o suprarrenales.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece por la determinación de la leptospira en líquidos del organismo, ya sea LCR, orina, sangre o en los tejidos, o por la elevación de títulos de anticuerpos que se multiplican por cuatro en muestras obtenidas por intervalo de 2 semanas o títulos estables de 1:100 o superiores en dos o más muestras.

El cultivo de la leptospira se puede realizar a partir de muestras de fluidos como la sangre, LCR en los primeros 7 a 10 días, y la orina a partir de los 7 días de inicio de la enfermedad y durante la convalecencia, requieren de métodos de cultivo especiales. Aunque resulta fácil de cultivar, en ocasiones, los cultivos se hacen positivos pasados 2 a 4 meses, de ahí que no sea el método más utilizado para el diagnóstico.

Las pruebas serológicas son los métodos utilizados para la confirmación, de ellas la hemoaglutinación indirecta o el método de ELISA, con la demostración de anticuerpos IgM específicos, utilizando glóbulos rojos de carnero previamente sensibilizado con un antígeno del género (sustancia sensibilizadora de eritrocitos) de naturaleza liposacárida. La aparición de una malla fina nos indica que el resultado es positivo, el observar un botón central que se desplaza al inclinar la placa (fenómeno de la lágrima), nos indica que el resultado es negativo.

Para la realización del test de hemoaglutinación y que este sea útil para diagnóstico, se debe tomar la primera muestra en los 7 días iniciales de aparición de los síntomas con un período entre la primera y la segunda de 2 semanas y en algunos casos, una tercera muestra con un intervalo de 21 días entre la segunda y la tercera muestra cuando la primera es negativa y existe fuerte sospecha de la enfermedad.

TRATAMIENTO

La prevención de la leptospirosis es la medida de elección y sobre todo en situaciones en las que es posible realizar control adecuado por la existencia de genio epidémico, determinada población de riesgo o presencia

de zona endémica. La inmunización de perros y ganado previene la enfermedad, pero no la infección (leptospirosis) en los animales. Los efectos de esta inmunización en la prevención de la infección en los humanos no está probada, pues los animales inmunizados pueden transmitir la enfermedad a los humanos.

En las personas con alto riesgo de infección, puede usarse la doxycycline, 200 mg/vía oral una vez a la semana, que es efectiva en la profilaxis de la infección en los adultos, pero las indicaciones en los niños no están establecidas.

A pesar de la sensibilidad in vitro de la leptospira a la penicilina G y a la tetraciclina, su efectividad en los humanos es muy controversial. Parece que la administración en los primeros 7 días (lo más precoz posible) probablemente acorte el curso clínico y disminuya la severidad de la infección.

El tratamiento específico utilizado con mayor frecuencia es la penicilina G a la dosis de 6 a 8 millones de U/m²/24h por vía parenteral, dividida en 6 dosis por 7 días. En casos de alergia a la penicilina en niños mayores de 8 años se recomienda utilizar tetraciclinas de 10 a 20 mg/kg/día, oral o intravenosa dividida en cuatro dosis y durante 7 días.

Listeriosis

La *Listeria monocytogenes* (LM), una de las 7 especies del genus *Listeria*, es un bacilo grampositivo, aeróbico y potencialmente anaeróbico, no formador de esporas, móvil y con un ciclo de vida característico. Se encuentra ampliamente distribuido en el ambiente y a lo largo de la cadena alimentaria. En el niño predominan las infecciones perinatales, fuera de esta edad las infecciones se presentan con mayor frecuencia en los niños y adultos inmunocomprometidos y en los ancianos.

EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de su amplia distribución en el ambiente, la LM tiene una incidencia anual de 0,7/100 000. Sin embargo, la infección anual es 3 veces mayor en las personas mayores de 70 años y más de 17 veces en las mujeres embarazadas. El riesgo de infección es mucho más marcado en los pacientes inmunocomprometidos, particularmente aquellos que reciben altas dosis de esteroides, han recibido un trasplante renal, son VIH positivos o padecen de cáncer. En casos de pacientes con SIDA el riesgo de infección es de 100 a 300 veces mayor que el de la población general.

La LM está distribuida ampliamente en el ambiente, especialmente en los alimentos. La transmisión por medio de los alimentos causa infecciones esporádicas o epidemias. Los alimentos incriminados incluyen: leche no pasteurizada, quesos blandos y otros productos deri-

vados de la leche, comidas preparadas como perros calientes, pasta de paté, pollos no bien cocinados y vegetales crudos que no han sido bien lavados.

Las mujeres embarazadas portadoras asintomáticas pueden tener hijos con infección neonatal esporádica, por medio de la transmisión transplacentaria o ascendente, o por la exposición durante el parto. La infección materna ha sido asociada con abortos, partos pretérminos y otras complicaciones obstétricas.

Las infecciones neonatales de inicio tardío pueden presentarse después de la adquisición de la LM durante el parto, o del ambiente.

Se han reportado infecciones nosocomiales en los servicios de recién nacidos.

La transmisión zoonótica está bien descrita en la literatura, en particular en los veterinarios y campesinos que manipulan animales infectados.

El período de incubación es variable con valores de 3 a 10 días, en caso de transmisión por alimentos es de 3 semanas.

PATOGENIA

Ciclo de vida del LM en la célula huésped. La listeria tiene un ciclo de vida no usual; es fagocitada y presenta en la superficie de su pared celular, una familia de proteínas de superficie llamadas "internalinas" que promueven su entrada dentro de las células epiteliales en los hepatocitos. Después de ser fagocitada, la bacteria se incorpora a un "organelle" subcelular llamado fagolisosoma. El pH de este organelle es muy bajo, lo que permite activar la listerolisina-0, una exotoxina que puede lisar la pared del organelle en 30 min y permitirle a la listeria escapar hacia el citoplasma celular. Una vez en el citoplasma, la bacteria prolifera y se recubre de un material denso, electrónico (filamentos de actina). Después de 2 a 3h, estos filamentos de actina se polarizan en uno de los extremos de la listeria y la hace migrar hacia la periferia de la célula, empujando la membrana celular y formando protusiones elongadas conocidas como filopodos, que pueden ser fagocitados por las células vecinas comenzando en estas un nuevo ciclo. De esta forma la LM se disemina de célula a célula sin tener contacto directo con el ambiente extracelular.

Tipos de infecciones

- Listeriosis en la embarazada.
- Neonatal:
 - Precoz.
 - Tardía.
- Brotes infecciosos transmitidos por los alimentos.
- Listeriosis en niños normales (muy raro).

- Listeriosis en inmunodeprimidos.
- Listeriosis en el anciano.

Listeriosis en la embarazada. La listeriosis precoz de la gestación es bien conocida. Se han aislado del feto y de la placenta en embarazadas que terminaron sus embarazos en abortos espontáneos. La presentación más frecuente es la un síndrome parecido al de la gripe que suele aparecer en el 2do. o 3er. trimestre. El reconocimiento de la enfermedad en esta fase y su tratamiento, conduce a un final normal del embarazo.

Listeriosis neonatal. Tiene una forma precoz y una tardía, similar a la del grupo de las infecciones por el *Streptococo B*. La prematuridad, la neumonía y la septicemia son comunes en la forma de aparición precoz. El 65 % de las mujeres presentan una enfermedad prodrómica sintomática antes de que el diagnóstico de listeriosis sea realizado en el feto o en el recién nacido.

Granulomatosis infantiséptica. La bacteriemia por la LM en la mujer embarazada produce pocos síntomas, pero en el feto puede ser devastadora. La listeria puede transmitirse a través de la placenta y producir el síndrome de la granulomatosis infantiséptica, que se caracteriza por la diseminación de la infección formando abscesos o granulomas en: el hígado fetal, riñones, bazo, pulmones, cerebro y la piel; es fatal en el 33 al 55 % de los recién nacidos. La diseminación de la listeria de célula a célula, mediada por el actin en la célula del hospedero probablemente se relacione con la habilidad de la listeria de cruzar la placenta e invadir el tejido fetal.

La forma de infección de inicio tardío, ocurre después de la primera semana de vida y usualmente resulta en meningitis. La infección ocurre comúnmente en el período perinatal y en pacientes inmunocomprometidos con deficiencia principalmente en la inmunidad celular.

Infección en el niño mayor (rara). La mayoría de los niños presentan la infección por LM en forma de meningitis o meningoencefalitis. Aunque las manifestaciones clínicas de presentación son similares a las otras formas de meningitis bacteriana, varios cuadros clínicos son característicos de la meningitis por LM. Convulsiones motoras focales o de forma de gran mal y temblores son más frecuentes. La listeria comúnmente invade el tronco cerebral causando un síndrome que ha sido denominado rombo-encefalitis. También se caracteriza por presentar toma de múltiples pares craneales particularmente del 6to. y 7mo. par, al igual que hemiparesis, ataxia y disfunción respiratoria que puede llegar hasta el paro.

El LCR se caracteriza por el aumento de los mononucleares, que puede llegar hasta el 80 %. De acuerdo con el ciclo de vida del LM, la coloración de

Gram en el LCR es raramente positiva. La combinación de monocitosis con coloración de Gram negativa puede confundir el diagnóstico de meningoencefalitis por LM de otras formas de meningoencefalitis como: encefalitis herpética, meningitis tuberculosa, enfermedad de Lyme, meningitis por *cryptococos*, granulomatosis de Wegener's y sarcoidosis del SNC.

Brotos infecciosos transmitidos por alimentos. Aunque la asociación entre los alimentos contaminados y la listeriosis está bien documentada, la evidencia de enfermedad gastrointestinal está ausente en la mayoría de los casos. El conocimiento de cómo la LM penetra en las células del hospedero y se difunde de célula a célula sin pasar por el espacio extracelular explica estas observaciones clínicas.

Listeriosis en pacientes inmunodeprimidos.

- VIH positivos.
- Diabetes mellitus.
- Pacientes transplantados.
- Falla renal y diálisis peritoneal.
- Enfermedades malignas.

El ciclo de vida intracelular de la LM puede explicar el aumento de la incidencia en los neonatos, pacientes inmunodeprimidos y en las mujeres embarazadas. Como la listeria evita el ambiente extracelular, las inmunoglobulinas y el complemento no pueden realizar sus funciones de protección. La inmunidad celular sería la única que le sirve de protección como primer mecanismo de defensa, por lo que aquellas condiciones que alteren la inmunidad celular serán más vulnerables.

DIAGNÓSTICO

El organismo puede ser aislado utilizando como medio de cultivo el agar-sangre cuando se realicen los cultivos de la sangre, LCR, meconio, lavado gástrico, placenta, líquido amniótico y otros tejidos infectados, incluyendo el líquido de la pleura, pericardio y el articular. Técnicas especiales se necesitan para aislar las listerias en sitios con flora mixta (vagina-recto). La coloración de Gram puede, aunque raramente, identificar el organismo en el lavado gástrico, en los tejidos placentarios y en el LCR. La LM debe ser diferenciada de microorganismos saprofitos por su morfología similar a los difteroides y los *estreptococos*.

Los tests serológicos son útiles en las investigaciones epidemiológicas.

TRATAMIENTO

Iniciar el tratamiento con ampicilina i.v. y un aminoglicósido, usualmente la gentamicina, en los pacientes con infecciones severas. Esta combinación es

más efectiva que la ampicilina sola, después de presentarse la respuesta clínica favorable y en las infecciones menos severas en pacientes inmunocompetentes, la ampicilina o la penicilina solas son efectivas. En los pacientes alérgicos a la penicilina se usa como alternativa el trimetropin-sulfametoxazole (TMP-SMX).

Las cefalosporina incluyendo los nuevos derivados no son activos contra el LM.

En las infecciones invasivas sin meningitis asociada, un tratamiento de 10 a 14 días es satisfactorio. En casos de meningitis se recomienda prolongar el tratamiento hasta 14 a 21 días.

MEDIDAS DE CONTROL

El tratamiento antimicrobiano de la infección diagnosticada durante el embarazo, puede prevenir la infección fetal o perinatal o sus consecuencias.

Las guías generales para la prevención de la listeriosis son similares a las usadas en otras enfermedades de transmisión por alimentos. Cocinar bien las carnes, evitar comer alimentos animales crudos, lavar bien los vegetales, guardar las carnes no cocinadas separadas de los vegetales, abolir el uso de productos lácteos no pasteurizados, lavarse bien las manos según reglas establecidas, lavar bien las tablas de cortar comida después de ser expuesta a alimentos no cocinados.

Las personas con alto riesgo de adquirir la infección deben seguir las siguientes recomendaciones (mujeres embarazadas y pacientes inmunocomprometidos):

- Abolir los quesos blandos (estilo mejicano, cammenbert, queso azul veteados). No hay necesidad de suspender los quesos duros, la crema de queso, el requesón y el yogurt.
- Los alimentos sobrantes y los listos para comer (perros calientes) deben ser recalentados hasta un calor vaporoso antes de comérselos.
- Aunque el riesgo de adquirir la listeria por medio de alimentos como las golosinas, manjares, es relativamente bajo, los pacientes de alto riesgo deben tratar de abolirlos.

Lyme

La artritis de Lyme fue caracterizada a mediados de 1970 durante la investigación de una epidemia de artritis en la región de Old Lyme en Connecticut. Los otros aspectos de la enfermedad, incluyendo el eritema migrans habían sido precisamente descritos en Europa y en Estados Unidos. Este brote fue la primera prueba epidemiológica de la garrapata como vector. En 1980 los investigadores aislaron el agente causal, una espiroqueta, la *Borrelia burgdorferi* (BB) de la garrapata *Ixodes* en un paciente con enfermedad de Lyme.

CAUSA

La enfermedad de Lyme se debe a una espiroqueta, la *B. burgdorferi*. Se trata de una bacteria microaerófila, que se replica muy lentamente y necesita medios especiales para su crecimiento in vitro. Tiene una forma cilíndrica, su membrana celular está cubierta de flagelos y su membrana externa es laxa. Otras especies, *B. afzelii* y *B. garinii* son las más frecuentes en Europa y Asia. Las 3 proteínas de superficie más importantes son: OspA, OspB y la OIPC, que son las dianas principales de la reacción inmune.

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos, el número de casos reportados es de 15 000 cada año; esta enfermedad es la más frecuente de todas las transmitidas por las garrapatas en ese país. En Europa, la enfermedad está bien establecida en las áreas boscosas. También ha sido reportada en Rusia, China y Japón.

Los principales vectores en América son: *Ixodes scapularis* y *Ixodes pacificus*. Estas garrapatas tienen estadios larvarios, ninfas y formas adultas que requieren de sangre como alimento en cada uno de ellos.

Los mamíferos pequeños (particularmente los roedores) son hospederos importantes de estas garrapatas y son críticos para el mantenimiento de la BB en la naturaleza. El ciervo o el venado, son también importantes hospederos para los estadios adultos de las garrapatas.

Estudios realizados indican que una transmisión efectiva de la BB por la *I. scapularis* requiere un mínimo de adhesión de 36 a 48h. La *I. scapularis* por su pequeño tamaño y su habilidad para permanecer adherida por largos períodos sin ser descubierta en su estadio de ninfa, lo hace el vector más importante.

El período de incubación es de 3 a 31 días y típicamente entre 7 y 14 días (Fig. 115.1).



Fig. 115.1. Garrapata (*ixodesdammini*).

PATOGENIA

La piel es el tejido diana inicial de la infección por la BB, donde produce el desarrollo de la lesión característica conocida como el eritema migrans. En la enfermedad de Lyme las espiroquetas pasan de la lesión inicial a la sangre (bacteriemia) con localizaciones en varios órganos. El germen se adhiere a una variedad de células, lo que explica la variada de su sintomatología.

Los síntomas están mediados por la inflamación producida por el interleukin-1 y otras linfoquinas como resultado de la acción directa de las espiroquetas. Parece que una pequeña cantidad de espiroquetas invade al huésped, pero las citoquinas sirven para amplificar la respuesta inflamatoria. Los síntomas de la fase tardía pueden tener una base inmune.

Los pacientes pertenecientes a los haplotipos HLA-DR2, DR3 y DR4 pueden presentar predisposición genética a padecer de artritis de Lyme crónica recurrente.

Las moléculas de histocompatibilidad mayor tipo II y las células B implicadas en la presentación de los antígenos a las células T, inician la reacción inmunológica para el control de la infección. Los pacientes genéticamente susceptibles, pueden desencadenar una reacción autoinmune mucho tiempo después de la destrucción de la bacteria.

En las formas diseminadas, la respuesta de la inmunidad adaptativa de las células T y B en los ganglios lleva a una producción de anticuerpos contra muchos componentes del organismo. Es importante destacar que a pesar de la respuesta inmune innata y la adaptativa, la BB puede algunas veces supervivir en ciertos sitios. Los linfocitos y macrófagos de estas lesiones locales tienen un perfil restrictivo de citoquinas, con poca o ninguna producción de interferón, que puede explicar en parte porque la respuesta inmune es inefectiva en erradicar la espiroqueta.

Histológicamente la enfermedad de Lyme se caracteriza por lesiones inflamatorias que contienen linfocitos T y B, macrófagos, plasma cells y algunos mast cells.

El eritema migrans consiste en un infiltrado denso moderado de linfocitos, plasma cells y ocasionalmente macrófagos, localizados alrededor de los pequeños vasos sanguíneos en la dermis superior.

La miocarditis en la enfermedad de Lyme es una transmocarditis con infiltrado intersticial de linfocitos y plasma cells, estas mismas alteraciones se presentan en el curso de la meningitis y corteza cerebral.

Hay pocos reportes de la histología del tejido sinovial durante el estadio agudo de la artritis. En este estadio de la infección, el líquido sinovial tiene un marcado predominio de los polinucleares, por lo que se supone que el tejido sinovial pudiera tener estos mismos resultados. Por

contraste, la artritis crónica recurrente se caracteriza por una sinovitis hipertrófica que se manifiesta por una hiperplasia de las células sinoviales con variado grado de infiltración linfocítica, que en ocasiones forman centros y folículos germinales. En los estadios avanzados, se presentan neovascularización (respuestas no específicas a la infección crónica).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad de Lyme recuerda a la sífilis en que ambas son causadas por una espiroqueta y ambas pueden desarrollar una enfermedad inflamatoria aguda o crónica, multisistémica con variadas manifestaciones clínicas. Clínicamente la enfermedad de Lyme ha sido dividida en varios estadios: estadio localizado precoz, caracterizado por una lesión cutánea conocida como eritema migrans que ocurre en el sitio de la picada de la garrapata, que aparece días o semanas después del inicio de la infección. El estadio diseminado precoz (días o meses) que afecta el SN, el corazón o las articulaciones y el estadio de infección tardía persistente (meses o años). Algunos pacientes no desarrollan todas las manifestaciones y muchos pueden ser asintomáticos.

Eritema migrans. Es la forma característica de la lesión precoz localizada. El período de incubación es de 7 a 10 días, se presenta en el 60 al 80 % de los casos y se acompaña frecuentemente de síntomas parecidos a la influenza: malestar general y fatiga, cefaleas, artralgias, mialgias, fiebre y adenopatías regionales.

La lesión cutánea típica es redonda u oval, bien demarcada, con un diámetro mayor de 5 cm (15 cm como promedio) y anular. En días o semanas la lesión se expande, desarrolla un aclaramiento central parcial y puede llegar a tener un diámetro de más de 30 cm. La localización en tronco superior es la más frecuente en los niños. El eritema migrans sin tratamiento regresa espontáneamente en 3 a 4 semanas, al igual que los síntomas asociados (Fig. 115.2).



Fig. 115.2. Eritema migrans.

Borreliol linfocitoma. Es una tumefacción solitaria de color rojo azulosa de unos pocos centímetros, consistente, con una infiltración marcada de linfocitos en el cutis y en el subcutis. Se trata de una inflamación policlonal con un predominio de linfocitos B con centros germinales frecuentes. Su localización más frecuente es en el lóbulo de la oreja (niños) y en la aureola mamaria en los adultos. Es de larga evolución, pero desaparece espontáneamente.

Acrodermatitis crónica atrófica. Es una afección crónica de la piel, que no desaparece espontáneamente. Se localiza en los sitios de extensión de las manos y pies, al inicio es unilateral después simétrica. Se trata de una coloración rojo azuloso y edematoso de la piel, localizada en la parte dorsal de las manos, pie o rodilla con muy lenta progresión (meses o años), que en su evolución desaparece el edema y las lesiones se hacen marcadamente atróficas. Es muy rara en niños (Fig. 115.3).

Enfermedad de Lyme precozmente diseminada. La diseminación de la BB del sitio de infección primario hacia sitios distantes ocurre días o semanas después de la infección. El 50 % de los casos que se presentan con eritema migrans, posteriormente tienen múltiples lesiones anulares secundarias que representan los síntomas más característicos de la infección diseminada precoz.

Sistema nervioso. Los síntomas y signos objetivos de la infección precoz diseminada del SN (neuroborreliosis) se desarrollan en el 15 % de los casos no tratados.

Las posibles manifestaciones incluyen:

- Meningitis linfocítica.
- Encefalitis.
- Parálisis de los nervios craneales (sobre todo la facial unilateral o bilateral).
- Radiculitis motora o sensorial.
- Mononeuritis múltiple.
- Ataxia cerebelosa.
- Mielitis.
- En los niños, el nervio óptico puede ser afectado y puede llevarlo a la ceguera por inflamación o aumento de la presión intracraneal.

Aún en los pacientes no tratados, las anomalías neurológicas agudas, típicamente mejoran y regresan en semanas o meses.

En el 5 % del paciente no tratado, la BB puede causar una neuroborreliosis crónica, algunas veces después de largos períodos de infección latente.

En Estados Unidos fue reportado un síndrome neurológico tardío moderado, llamado encefalopatía de Lyme con manifestaciones clínicas sutiles del área cognoscitiva.

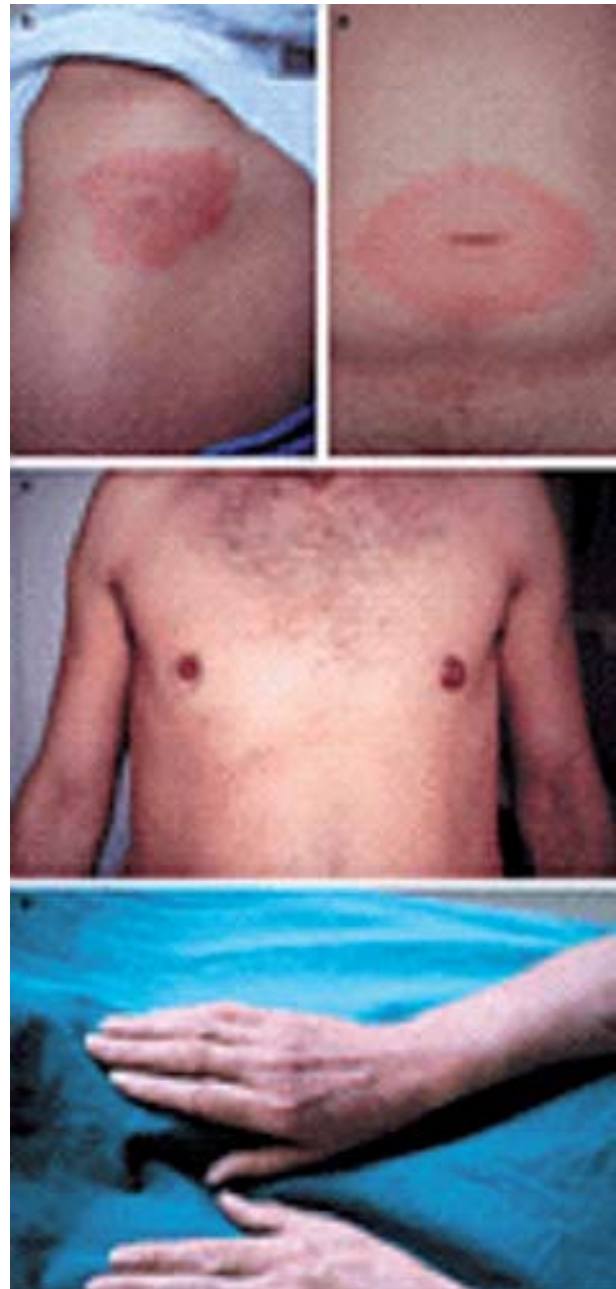


Fig. 115.3. Lesiones de piel en la enfermedad de Lyme.

Aparato circulatorio. Después de varias semanas del inicio de la enfermedad, cerca del 15 % de los pacientes no tratados presentan toma cardíaca aguda. Estas manifestaciones son:

- Grados variables de bloqueos auriculoventriculares.
- Miopericarditis aguda.
- Disfunción ventricular izquierda moderada.
- Raramente cardiomegalia o pancarditis fatal.

La BB ha sido aislada de muestras de biopsias en varios pacientes con cardiomiopatías dilatada crónica.

Sistema articular. Algunos meses después del inicio de la enfermedad, cerca del 60 % de los pacientes no tratados presentan ataques intermitentes de dolor o inflamación primariamente en las grandes articulaciones, especialmente en la rodilla.

El tejido sinovial de los pacientes afectados muestra una hipertrofia sinovial, proliferación vascular y una marcada infiltración de células mononucleadas, algunas veces con folículos pseudolinfoides, que son reminiscencias de un ganglio linfático periférico.

Una respuesta inflamatoria del tipo Th-1 borrellia-específica está concentrada en el líquido sinovial, pero una respuesta antiinflamatoria tipo Th-2 está también presente, por lo que estos pacientes con artritis de Lyme tienen títulos de anticuerpos borrellia-específico mayor que cualquiera otra manifestación de la enfermedad.

Enfermedad de Lyme tardía. Las manifestaciones de este estadio incluyen, la artritis crónica (sinovitis de años de duración), invasión crónica del sistema nervioso, dermatitis crónica (acrodermatitis crónica atrófica) y la keratitis.

La artritis crónica de Lyme. Se presenta en el 10 % de los casos con eritema migrans, es frecuentemente asimétrica y monoarticular, toma las grandes articulaciones sobre todo la rodilla; el haplotipos HLA-DR-4 es el más común.

Esta artritis tiene una pobre respuesta a los antimicrobianos, pero generalmente regresa espontáneamente en varios años, las secuelas son poco comunes.

Enfermedad neurológica crónica. Incluye la encefalopatía subaguda, polineuropatía axonal y menos frecuente, leucoencefalopatía, sola o en combinación.

DIAGNÓSTICO

El cultivo de la BB en medios especiales de Barbour-Stoener-Kelly permite un diagnóstico definitivo. Sin embargo, excepto en los casos de pacientes con acrodermatitis, cultivos positivos se obtienen solamente en la forma precoz de la enfermedad, principalmente en muestras de biopsias del eritema migrans, menos frecuente en los hemocultivos y solo ocasionalmente en el LCR. En el período tardío de la enfermedad, el PCR es muy superior al cultivo en la identificación de la BB en el líquido sinovial.

Si el eritema migrans está presente el diagnóstico puede ser clínico. En los pacientes sin rash, que presentan síntomas de la forma tardía de la enfermedad de Lyme, el diagnóstico debe basarse en los datos clínicos, usando los test serológicos como ayuda.

El diagnóstico serológico se hace difícil, en parte por la pobre estandarización, por el uso inadecuado del test. La IgM específica adquiere su cima entre la 3ra. y la 6ta. semana después del inicio de la infección y los títulos de la IgG específicos aumentan lentamente, y en general, son mayores semanas o meses más tarde.

Si el eritema migrans típicamente se presenta entre la 1ra. o 2da. semana después de la inoculación, los anticuerpos pueden no ser detectados en ese tiempo. Algunos pacientes tratados nunca desarrollan anticuerpos contra la BB. Sin embargo, muchos pacientes en la forma diseminada precoz y virtualmente en todas las formas tardías, presentan anticuerpos contra la borrelia. Una vez que los anticuerpos se desarrollan, ellos pueden persistir por muchos años a pesar de la cura de la enfermedad.

Los test serológicos son casi insensibles durante las primeras semanas de la infección con una positividad del 20 al 30 %; usualmente la IgM en este período, pero durante la convalecencia 2 ó 4 semanas después, cerca del 70 al 80 % son positivos aún después del tratamiento. Después de un mes, la mayoría de los pacientes infectados activamente tienen una respuesta de la IgG.

Después del tratamiento con antibióticos, los títulos de los anticuerpos caen lentamente, pero la IgG y aún la IgM pueden persistir años después del tratamiento. De esta forma, una respuesta de la IgM no debe ser interpretada como una demostración de infección reciente o de reinfección, a no ser que esté presente una característica clínica apropiada. La infección por la BB puede ser asintomática.

TRATAMIENTO

En las formas precoces locales o en las infecciones diseminadas, el medicamento de elección es la doxyciclina por 14 a 21 días para los niños >8 años. Una ventaja de esta droga es su eficacia contra el agente de la *Ehrlichiosis granulocítica humana* (anaplasmosis), un posible agente de coinfección.

La amoxicilina debe ser usada en los niños <8 años y en las embarazadas. En los pacientes alérgicos a esta droga debe usarse la cefuroxina. La eritromicina o sus congéneres son recomendados solo en pacientes que no toleren las drogas anteriores.

En los pacientes con signos objetivos de neuroborreliosis un curso de 2 a 4 semanas de ceftriaxone intravenosa es recomendada. Otra alternativa puede ser la cefotaxime o la penicilina G. Las manifestaciones neurológicas agudas, usualmente regresan en semanas, pero las crónicas mejoran lentamente en un período de meses.

La administración oral de la doxyciclina y la i.v. de la ceftriaxone son efectivos en el tratamiento de la artritis. El 10 % de los pacientes con artritis tratados correctamente presentan manifestaciones de artritis por meses o años. En estos pacientes con artritis que no responde al tratamiento con antimicrobianos, si la prueba del PCR en el líquido sinovial es negativa, deben ser usados antiinflamatorios o realizarle una sinovectomía artroscópica (Cuadro 115.1).

Cuadro 115.1. Tratamiento recomendado para la enfermedad de Lyme en niños.

Categoría	Drogas y dosis
Enfermedad precoz Eritema migrans, y enfermedad diseminada precozmente sin síntomas focales	Doxycyclina: 100 mg/12h/14-21 días. (No usar en niños menores de 8 años) o amoxicilina: 50 mg/kg/24h, div. en 3 dosis/14-21 días (dosis máxima de 500 mg/dosis). Drogas alternativas: eritromicina: 30-50 mg/kg/24h, div, en 4 dosis/14-21 días (dosis máxima 250 mg/dosis) o cefuroxime: 30 mg/kg/24h, div. en 2 dosis/14-21 días (dosis máxima 500 mg/dosis).
Parálisis de los nervios craneales, incluye la parálisis facial.	Tratarlos de la misma forma que el eritema migrans/21-30 días. No usar esteroides.
Artritis	El mismo régimen oral de la infección precoz. Por 28 días.
Enfermedad tardía: Artritis recurrente o persistente. Carditis. Meningitis o encefalitis. Enfermedad neurológica.	Ceftriaxone: 50-80 mg/kg/24h, en una dosis simple (máxima 2g), i.v.-i.m./14-21 días, o penicilina G: 200 000-400 000 U/kg/24h (máxima 20 millones U/24h) div, cada 4h i.v./ 14-21 días.

Después de un tratamiento adecuado de la enfermedad de Lyme, una pequeña proporción de casos continúa con síntomas subjetivos; dolor musculoesquelético primarios, dificultades neurocognitivas o fatiga que puede durar años. Este síndrome que algunos llaman enfermedad de Lyme crónica o síndrome posLyme, es similar al síndrome de la fatiga crónica o fibromialgia. Este síndrome es más frecuente en pacientes cuyos síntomas son subjetivos de diseminación precoz hacia el SNC, particularmente si se acompaña de un retardo en el inicio del tratamiento.

MEDIDAS DE CONTROL

Vacunación: La vacuna contra la enfermedad de Lyme fue licenciada en Estados Unidos en 1998 para las personas entre 15 y 70 años. Se trata de una vacuna recombinante OspA. La eficacia de la vacuna es del 49 % después de 2 dosis y del 76 % después de la tercera.

La forma de administración para conseguir una respuesta protectora es de 3 dosis. La segunda dosis debe administrarse al mes de la primera y la 3ra. a los 12 meses de la primera. Pueden ser necesarias reactivaciones cada año o cada 3 años para mantener la protección, pero las reglas oficiales no están establecidas.

La vacuna no está todavía aprobada para su uso en los niños.

Rickettsias

Comprende un grupo de microorganismos que filogenéticamente ocupan una posición entre las bacterias y los virus. Las rickettsias (RK) son bacterias pleomórficas (cocobacilos) gramnegativos, obligados intracelulares que se multiplican en las células eucarióticas, que no se colorean bien por medio de la coloración de Gram, pero toman un color rojo con la coloración con Giemsa, tienen una pared celular típica gramnegativa, carecen de flagelos y tienen un genoma muy pequeño, muchas de ellas tienen un artrópodo como vector. Los seres humanos son hospederos incidentales, excepto el tifus epidémico donde el hombre es el principal reservorio y el piojo el vector.

Representan una diversa colección de organismos con variadas diferencias, esto prohíbe su descripción como un grupo simple (Fig. 115.4).

Una nueva y controversial taxonomía que está basada en el análisis genético divide el orden *Rickettsiales* en dos familias la *Rickettsiaceae* y la *Anaplasmataceae*. La familia *Rickettsiaceae* contiene los géneros *Orientia* y *Rickettsia*. El genus *Rickettsia* se divide en dos grupos, el tífus y el de la fiebre maculada. La familia *Anaplasmataceae* se divide en un complejo número *Anaplasma* y *Ehrlichia*.

Sus ciclos naturales de vida implican mamíferos como reservorio, transmisión de los vectores-humanos y animales-humanos, ocurriendo como consecuencia de la exposición ambiental u ocupacional. La garrapata es el vector de muchas enfermedades producidas por las RK

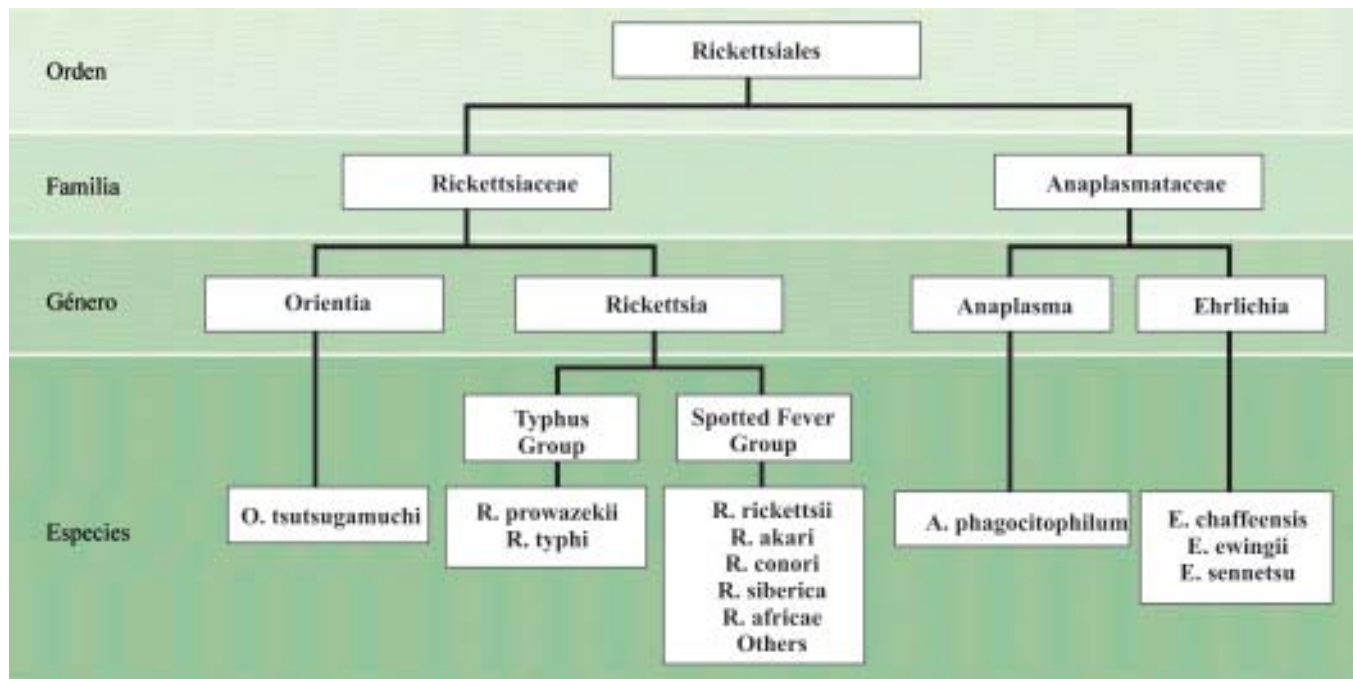


Fig. 115.4. Nueva taxonomía.

FISIOPATOLOGÍA COMÚN

Estos microorganismos parecen ejercer sus efectos patógenos al adherirse e invadir las células endoteliales de los vasos dentro de los órganos afectados. Las adhesinas presentes en las proteínas de la capa externa de la membrana, le permite ser fagocitada por la célula huésped y una vez en el interior, el germen o bien se multiplica y se acumula en grandes cantidades antes de lisar la célula (grupo tífus) o ellas escapan de la célula dañando la membrana y causando un influxo de agua (grupo de fiebre maculada). El efecto patofisiológico más importante es el aumento de la permeabilidad vascular con el consecuente edema, pérdida de volumen, hipoalbuminemia, disminución de la tensión osmótica e hipotensión.

El germen *Ehrlichia* (causa de la ehrlichiosis) y las especies *Bartonella* (causa de la FAG y la fiebre de las trincheras) son organismos relacionados con la rickettsias.

Las infecciones por las rickettsias tienen muchos elementos en común:

- La multiplicación del organismo en un artrópodo como hospedero.
- La replicación intracelular.
- Aparición estacional y geográfica limitada a los ciclos de vida de los artrópodos, su actividad y distribución.
- Es una enfermedad considerada como zoonosis.
- Los humanos son hospederos incidentales con la excepción del tífus epidémico.
- Algunas presentan lesiones primarias locales.
- Las manifestaciones clínicas más prominentes son: fiebre, rash, cefaleas, mialgias y síntomas respiratorios.
- El daño endotelial de los vasos pequeños y el sistema capilar son alteraciones anatomopatológicas de las infecciones por rickettsias.
- Están disponibles tests serológicos específicos para el diagnóstico y deben reemplazar los no específicos (Weil-Félix).
- Los anticuerpos específicos de grupo están presentes en el suero a los 7 a 14 días del inicio de la infección.
- La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (en la sangre o tejidos) es una gran promesa para el diagnóstico de las infecciones por RK.
- El empleo del PCR y la inmunohistología pueden ser útiles para el estudio de las biopsias de piel en los pacientes con rash.
- El tratamiento precoz puede bloquear o retardar la respuesta serológica.
- Las infecciones por rickettsias pueden ser severas y aún fatales, por lo que se hace necesario el empleo de un tratamiento antimicrobiano específico (doxycycline o cloranfenicol) lo antes posible. Debe administrarse entre 3 a 5 días.
- El tratamiento es mucho más efectivo si se emplea durante la primera semana.
- Si la enfermedad permanece sin tratamiento durante la segunda semana, este será menos efectivo en la prevención de las complicaciones.
- La inmunidad contra la reinfección por el mismo agente después de la inmunidad natural es de larga duración, con la excepción del tífus de los matorrales causado por la *R. tsugamushi*.

- Entre los grupos de las enfermedades producidas por las rickettsias, la inmunidad cruzada parcial o completa usualmente se produce entre los miembros de un grupo, pero no entre los grupos.

Sífilis

La sífilis permanece como una causa importante de morbilidad en muchos países subdesarrollados y en algunas áreas de países desarrollados como: América del Norte y Europa, especialmente Europa del Este.

La probabilidad de transmisión moderada o alta del *Treponema pallidum* (TP), junto con la inmunidad cuestionable a la reinfección, ayudan a asegurar la persistencia por tiempo prolongado de la sífilis en determinados grupos de población.

En las últimas décadas se ha visto un declive en el número de casos en los países subdesarrollados debido principalmente al despistaje de los casos y al tratamiento masivo con la penicilina. Después de la emergencia de la infección por el VIH, la atención ha sido reenfocada nuevamente a esta infección, debido a la diversidad de interacciones y asociaciones entre el VIH y la sífilis.

La sífilis congénita continúa siendo un problema de salud en el neonato, en países subdesarrollados o no, que no cuentan con un fuerte sistema de salud.

CAUSA

La sífilis es una enfermedad contagiosa sistémica causada por el *Treponema pallidum*, una espiroqueta móvil, fina, alargada, estrechamente enrollada, que pertenece a la familia *Spirochaetaceae* y al género *Treponema*, siendo el ser humano su único hospedero natural. Los miembros patógenos de este género son: *T. pallidum* (sífilis), *T. pertenue* (frambesia) y *T. carateum* (pinta).

EPIDEMIOLOGÍA

El pediatra puede identificar 2 formas clínicas de la sífilis:

La *sífilis congénita* (SC), que se adquiere de una madre infectada, por la vía transplacentaria o al nacer. El riesgo de transmisión varía según el estadio de la infección materna. Entre las mujeres con sífilis no tratadas precozmente, el 40 % de los embarazos terminan en aborto espontáneo, nacidos muertos o en muertes perinatales. La infección puede ser transmitida al feto en cualquier estadio de la infección. Las gestantes con sífilis primaria o secundaria no tratadas y con espiroquetemia son las que tienen más probabilidad de transmitir la infección a todo lo largo del embarazo. La tasa de transmisión del estadio secundario es del 60 al 100 % con una declinación lenta en el tiempo. Las lesiones húmedas de la sífilis congénita son altamente infecciosas. La incidencia de infección congénita en los hijos de madres infectadas, pero no tratadas, sigue siendo alta durante los primeros 4 años

después de la infección primaria, de la secundaria y en los comienzos del período latente.

Después de 24h de tratamiento las espiroquetas son raramente aisladas en las lesiones.

La *sífilis adquirida* es una consecuencia casi exclusiva de los contactos sexuales directos con las lesiones ulcerativas de la piel o mucosas de la persona infectada. Aunque desde hace 40 años se dispone de un tratamiento efectivo contra la sífilis, esta infección sigue siendo un problema de salud importante. Todo niño pequeño con sífilis adquirida debe considerarse sospechoso de abuso sexual. Las lesiones de la piel y mucosas abiertas y húmedas son altamente infecciosas.

Recaídas con las lesiones mucocutáneas de la sífilis secundaria pueden ocurrir hasta después de 4 años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Sífilis adquirida. La infección adquirida puede dividirse en 3 estadios:

El estadio primario. Este se inicia con la aparición en el sitio de inoculación de una o más úlceras induradas, limpias, de bordes elevados o indoloras, conocidas como chancro en la piel y mucosas, más frecuentes en los genitales, que contienen las treponemas y que son muy contagiosas. El chancro cura espontáneamente en 2 a 4 semanas.

El estadio secundario. Comienza entre 1 a 2 meses después de la lesión inicial, en los pacientes no tratados y se caracteriza por un rash polimorfo, casi siempre maculopapuloso generalizado y clásicamente incluye la palma de la mano y la planta del pie. En las áreas húmedas alrededor de la vulva y el ano se desarrolla el condiloma latum (lata). Esta lesión se caracteriza por presentar placas verrugosas de coloración blanco-grisáceas, a veces eritematosas y las mucosas presentan, en ocasiones, placas blanquecinas llamadas parches mucosos (Fig. 115.5).



Fig. 115.5. Lesiones de la sífilis secundaria.

Asociado al rash se presentan en ocasiones adenopatías generalizadas, fiebre, malestar general, cefalea, dolor de garganta, artralgias y esplenomegalia. El 30 % de los casos presentan meningitis aséptica, con pleocitosis y aumento de las proteínas en el LCR, aunque no suele presentar síntomas neurológicos.

Período latente variable. Se presenta a continuación, y a veces es interrumpido durante los primeros años por recurrencias de los síntomas del período secundario. Esta etapa se define como el período posterior a la infección, que es seropositivo y que no presenta otras evidencias de infección. La infección secundaria se hace latente al cabo de 1 a 2 meses del comienzo de la infección. Durante el primer año de infección latente, pueden producirse reactivaciones con manifestaciones secundarias. A este período se le llama de latencia inicial. Después del primer año, no suelen producirse reactivaciones sino que sigue una sífilis tardía, que puede ser asintomática (latencia tardía) o hacerse sintomática (sífilis terciaria). El período terciario se refiere a la aparición de los cambios gomatosos en la piel, huesos o en las vísceras o por la presencia de la sífilis cardiovascular (aortitis) que aparece años o décadas después de la infección primaria.

La neurosífilis ocurre cuando hay evidencias de infección del SNC por el *Treponema pallidum*. Las manifestaciones de la neurosífilis pueden ocurrir en cualquier estadio.

Sífilis congénita. La infección congénita tiene una tasa de transmisión casi del 100 %. En el 40 % de los fetos afectados se produce la muerte fetal o perinatal. Al nacer, pueden estar presentes las manifestaciones de hidropesía fetal (hydrops) y bajo peso al nacer.

En el momento del nacimiento, los recién nacidos pueden presentar signos de infección o no, también puede manifestarse la infección en los dos primeros años de vida.

Los síntomas o signos más frecuentes son: rinitis, lesiones mucocutáneas hepatoesplenomegalia, adenopatías, osteocondritis, pseudoparálisis, edema, rash, anemia hemolítica con prueba de Coomb negativa y trombocitopenia. En los lactantes no tratados, independiente de que hayan tenido manifestaciones precoces, pueden presentar manifestaciones tardías que usualmente aparecen después del 2do. año de vida. Estas manifestaciones tardías se caracterizan por: infección del SNC, huesos y articulaciones, manifestaciones en los dientes, ojos y piel.

Algunas de las consecuencias de la infección intrauterina, pueden no ser aparentes hasta muchos años después del nacimiento como: keratitis intersticial (5 a 20 años), sordera por lesión del VIII par (10 a 40 años) abombamiento frontal, prominencia ósea de la frente (cejas olímpicas), dientes de Hutchinson, molares en forma de mola, nariz en silla de montar, rágades y articulaciones de Clutton.

Las lesiones óseas son frecuentes y sus signos radiológicos consisten en: osteocondritis y periostitis en los huesos largos. La osteocondritis es dolorosa y suele producir irritabilidad e inmovilidad de la extremidad afectada (pseudoparálisis de Parrot).

Las manifestaciones clínicas de la sífilis tardía se deben fundamentalmente a la inflamación crónica de los huesos, los dientes y el SNC.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo se realiza por la identificación de las espiroquetas por medio del examen microscópico en campo obscuro o por la prueba de la fluorescencia directa de los anticuerpos del exudado de la lesión, o en los tejidos, tales como la placenta o el cordón umbilical. Las muestras deben ser obtenidas del raspado de las lesiones mucocutáneas húmedas o por aspiración de un ganglio regional. Debido a que los resultados del campo obscuro falsos negativos son comunes, las pruebas serológicas, su seguimiento y las pruebas repetidas se hacen necesarias.

El diagnóstico presuntivo es posible utilizando dos tipos de pruebas serológicas: las treponémicas (PT) y las no treponémicas (PNT). Las PNT estándar incluyen: el VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), la prueba rápida de la reagina (PRR) y la prueba de la reagina automática (PRA). Estas pruebas identifican los anticuerpos frente al complejo cardiolipina-colesterol-lectina, que no son específicos de la sífilis. Son pruebas rápidas, económicas y dan resultados cuantitativos que son indicadores útiles de enfermedad activa y también para el monitoreo de la respuesta terapéutica. Las PNT pueden dar resultados falsos negativos: por ejemplo, no reactivas en la sífilis primaria precoz, en la sífilis adquirida latente de larga duración y en la sífilis congénita tardía. Ocasionalmente, una PNT realizada en una muestra de suero con altas concentraciones de anticuerpos contra el TP puede ser débil negativa o falsa negativa (esta reacción es conocida como fenómeno prozona y puede ser identificada por técnicos experimentados que al diluir el suero se producen resultados positivos). Cuando estas pruebas se usan para el monitoreo del tratamiento, deben usarse siempre las mismas pruebas y realizarlas en el mismo laboratorio.

Una PNT reactiva en un paciente con lesiones típicas indica la necesidad de tratamiento. Sin embargo, toda PNT reactiva debe ser confirmada con alguna de las PT disponibles, para excluir los falsos positivos: Infecciones virales (mononucleosis infecciosa, hepatitis, varicela y sarampión), los linfomas, la tuberculosis, la malaria, la endocarditis, enfermedades del tejido conectivo, el embarazo, drogadictos, errores técnicos o por contaminación con la gelatina de Wharton cuando se usa la sangre del cordón. El tratamiento no debe ser retardado por la espera del resultado del PT, en los

pacientes sintomáticos o con alto riesgo. Una disminución sostenida de los títulos cuádruples del PNT que se presenta después del tratamiento indica buenos resultados terapéuticos. Cuando el título aumente por encima del cuádruple, indica reinfección o recaída. Los resultados cuantitativos de las PNT se convierten en no reactivo después de un tratamiento adecuado dentro de un año, llegando a valores >1:8 en la sífilis precoz (primaria o secundaria) y dentro de dos años en la sífilis precoz y la congénita con altos títulos, pero pueden permanecer positivos a pesar del tratamiento en la sífilis latente o en la sífilis terciaria.

A pesar de su valor en la detección sistémica de la sífilis primaria y la secundaria, estas pruebas pueden ser utilizadas incorrectamente en el diagnóstico de la sífilis congénita. Los anticuerpos maternos atraviesan la barrera placentaria dando resultados falsos positivos en los niños nacidos de madres VDRL positivas. Cuando los títulos neonatales son significativamente inferiores (menos del cuádruple) a los de la madre, debe sospecharse una transferencia pasiva de los anticuerpos, lo que se confirmará por su ausencia a los 3 meses. Los fetos que adquieren la enfermedad en las últimas etapas del embarazo, pueden presentar PNT falsos negativos. Estos casos se hacen positivos durante el periodo posneonatal.

Las pruebas treponémicas más usadas son: Prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-abs) y la prueba de la microhemoaglutinación para el TP (MHA-YP). La positividad de estas pruebas persisten de por vida, aún después del tratamiento, se relacionan poco con la actividad de la infección y no deben ser usadas para evaluar el tratamiento. No son 100 % específicas, pues reacciones positivas variables pueden ocurrir en pacientes con otras enfermedades por espiroquetas como la pinta, la frambesia, la leptospirosis, fiebre por mordeduras de rata y en la enfermedad de Lyme. Las PNT pueden ser utilizadas para diferenciar la enfermedad de Lyme de la sífilis, pues el test del VDRL uniformemente no es reactivo en la enfermedad de Lyme. Normalmente se indica primero un PNT, si es reactiva se indica un PT.

En resumen: Las PNT (VDRL) o (PRR) son útiles para el despistaje y el PT (FTA-abs y la MHA-TP) son usadas para establecer el diagnóstico presuntivo. Las pruebas cuantitativas no treponémicas, son usadas para evaluar el tratamiento y detectar las recaídas y las reinfecciones.

Pruebas en el líquido cefalorraquídeo. Para evaluar la presencia o no de neurosífilis, el VDRL en el LCR, además del conteo de las células y la dosificación de las proteínas. Algunos expertos utilizan el FTA-abs, considerándolo como más sensible, para el diagnóstico de la neurosífilis. Las pruebas del VDRL deben ser interpretadas con precaución, pues una prueba negativa no excluye el diagnóstico de neurosífilis.

Pruebas durante el embarazo. Toda mujer embarazada debe ser evaluada serológicamente para la sífilis temprana con una PNT y preferiblemente repetirla al nacimiento. En áreas de alta prevalencia y en los pacientes en riesgo debe indicarse un PNT a las 28 semanas.

Las mujeres tratadas durante el embarazo, se deben seguir serológicamente para evaluar el tratamiento. Las PNT con títulos bajos, que son falsos positivos pueden presentarse durante el embarazo. Estos test falsos positivos deben ser confirmados por medio de los PT. Cuando una embarazada tiene una PNT reactiva y una PT persistente negativo, un falso positivo es confirmado.

Evaluación de la presencia de sífilis congénita en los recién nacidos. Ningún recién nacido debe ser dado de alta del hospital sin la determinación del estado serológico de la madre para la sífilis. La prueba realizada en el niño debe ser la misma que la de la madre.

Todo niño nacido de una madre con una PNT seropositiva y confirmada con un PT debe ser evaluado para sífilis congénita. O si la madre tiene algunas de estas condiciones:

- Una sífilis no tratada o inadecuadamente tratada o que no tiene un tratamiento documentado.
- Haber presentado una sífilis durante el embarazo y haber recibido un régimen terapéutico no-penicilínico tal como sucede con la eritromicina.
- Sífilis durante el embarazo, tratada con un régimen apropiado de penicilina, pero no se presentó el esperado descenso del título de anticuerpos no treponémicos (menos de 4 veces).
- Sífilis tratada en un tiempo menor a los 30 días antes del parto.
- Sífilis tratada antes del embarazo, pero con insuficiente seguimiento serológico para evaluar la respuesta al tratamiento y el estado actual de la infección.
- Los lactantes también necesitan ser evaluados si las madres presentan títulos con aumentos cuádruples, o los títulos de los lactantes son 4 veces mayores que los títulos de las madres, o el lactante es sintomático.

Todo recién nacido sospechoso de sífilis congénita debe recibir la evaluación siguiente:

- Examen físico.
- Se le indicarán PT y PNT cuantitativas. No debe usarse la sangre del cordón umbilical, pues pueden ocurrir falsos positivos o negativos.
- Si está disponible debe indicarse la determinación de la IgM antitreponémica.
- Realizarle en el LCR la prueba serológica del VDRL, el conteo de células y la dosificación de proteínas.
- Estudios radiológicos de los huesos largos.
- Conteo de hematíes y de plaquetas.

- Otros exámenes indicados serían: radiografía de tórax y pruebas de la función hepática.
- El examen anatomopatológico de la placenta o del cordón umbilical, con coloraciones específicas de los anticuerpos fluorescentes.
- A todo lactante que está siendo evaluado por sífilis congénita, debe indicarse estudio del LCR en presencia de las siguientes condiciones:
 - Hallazgos clínicos sugestivos de sífilis congénita.
 - Un título de VDRL con valores cuádruples de los de la madre.
 - Una prueba positiva microscópica al campo oscuro o una prueba de anticuerpos fluorescentes positiva en los líquidos corporales.
- El LCR debe indicarse siempre que se sospeche una neurosífilis, o en presencia de sífilis adquirida no tratada de más de un año de duración.

Los valores normales recomendados en la interpretación de esta prueba son:

- Conteo de células menos de 5/mm³.
- Proteínas menos de 40 mg/dL.

Sífilis e infección por el VIH

La sífilis y la infección por el VIH están estrechamente relacionadas. La sífilis al igual que otras enfermedades de transmisión sexual, constituyen una guía razonable para la evaluación de la incidencia de la infección por el VIH, en poblaciones definidas. La asociación de enfermedad ulcerosa genital y la prevalencia del VIH son importantes epidemiológicamente.

La infección por el VIH parece afectar el curso clínico de la sífilis precoz, probablemente aumentando el riesgo de aparición de múltiples chancros (grandes, dolorosos) en la sífilis primaria, sífilis secundaria con ulceraciones genitales más comunes y mayores acompañado de marcados síntomas generales (sífilis maligna) y progresión más rápida a la sífilis secundaria con persistencia del chancro primario. Probable progresión más rápida para la neurosífilis.

La infección por el VIH ha modificado la historia natural de la neurosífilis. Actualmente en los pacientes VIH positivos, el riesgo en los pacientes no tratados de la progresión rápida a una neurosífilis sintomática parece aumentar, así como también en los pacientes VIH positivos que han sido tratados con penicilina (en los primeros 2 años).

Se ha reportado que conteos de CD4+ de 500 o menos células/uL, se asocian con la presencia de sífilis secundaria en lugar de sífilis primaria.

La sífilis ocular parece presentarse más rápidamente en los pacientes infectados por el VIH, apareciendo principalmente durante la sífilis precoz. Se recomienda que en todo paciente portador de sífilis deba evaluarse con un test de VIH al inicio de la infección y repetirla a los 3 meses, en la población con alto riesgo, si el primer test es negativo. También deben ser monitorizados los pacientes VIH positivos para descartar la co-infección con sífilis, por lo menos los dos primeros años.

Guía para la interpretación de la serología en la madre y el niño.

PNT (VDRL-PRR-PARA)		PT (MHA-TP FTA-ABS)		Interpretación
Madre	Niño	Madre	Niño	
-	-	-	-	No sífilis, o sífilis en el período de incubación, en madre y niño. Fenómeno de prozona.
+	+	-	-	No sífilis en la madre (falso+ TNT) con transferencia pasiva al niño.
+	+o-	+	+	Sífilis materna con posible infección del niño; o madre tratada por sífilis durante el embarazo; o madre con sífilis latente y posible infección del niño.
+	+	+	+	Sífilis reciente o previa en la madre, posible infección del niño.
-	-	+	+	Madre adecuadamente tratada antes o precozmente durante el embarazo, o madre con enf. de Lyme, pinta, frambesia.

Tratamiento recomendado para neonatos con sífilis probada o posible.

Estado clínico	Tratamiento recomendado
Enfermedad probada o altamente probable	Penicilina G cristalina 100 000-150 000 U/kg/día. administrada como 50 000 U/kg/dosis i.v. cada 12h, los primeros 7 días y cada 8h después, para un total de 10 días, o penicilina G procaínica, 50 000 U/kg por dosis i.m. al día como una simple dosis por 10 días.
Asintomáticos: con un LCR normal, hemograma y plaquetas normales y con la siguiente historia del tratamiento en la madre: ninguno o inadecuado con penicilina, falla no documentada o reinfectado.	Penicilina G cristalina i.v. por 10 a 14 días,* o seguimiento clínico serológico, y penicilina G benzatínica, 50 000 U/kg i.m. en dosis simple.
Adecuado tratamiento, pero administrado menos de 1 mes antes del parto, la respuesta al tratamiento no esta evaluada por una disminución del cuádruplo de los títulos de los test TNP, o tratada con eritromicina.	Seguimiento clínico y serológico y penicilina G benzatínica, 50 000 U/kg i.m. en una dosis simple**

*Si un solo día del tratamiento es omitido, el curso completo del tratamiento debe repetirse.

** Algunos recomiendan penicilina G cristalina para los casos probados o altamente probables de la enfermedad.

Tratamiento recomendado para la sífilis

Variante clínica	Niños	Adultos
Infección primaria, secundaria y la sífilis latente precoz. *	Penicilina G benzatínica, 50,000U/kg. i.m. hasta la dosis del adulto de 2,4 millones U en una dosis simple	Penicilina G benzatínica, 2,4 millones U i.m. en una dosis simple, o en los pacientes alérgicos, en las mujeres no embarazadas. Doxycycline 100 mg oral 2 veces al día por 14 días. Penicilina G benzatínica 7.2 millones U. total, administrada en 3 dosis de 2,4 millones U i.m. cada semana.
Sífilis latente tardía o sífilis latente de duración desconocida.	Penicilina G benzatínica, 50,000U/kg. hasta la dosis de adulto de 2,4 millones de U. como 3 dosis, con un intervalo de 1 semana (total 150,000 U /kg hasta llegar a la dosis del adulto de 7,2 millones de U).	En pacientes alérgicos a la penicilina y en las mujeres no embarazadas: Doxycyclina 100mg oral/12h 4 semanas o tetraciclina 500mg/vía oral/6h por 4 semanas.
Sífilis terciaria.		Penicilina G benzatínica 7.2 millones U total/ div. en 3 dosis de 2,4 millones de U, i.m. a intervalos de 1 semana.
Neurosífilis.	Penicilina cristalina G 200,000 a 300,000 U/kg/24h administradas cada 4-6h/10-14 días, en dosis que no excedan la dosis del adulto.	Penicilina G cristalina 18-24 millones diarias, administrados como 3-4 millones U, i.v. cada 4h por 10-14 días o la Penicilina procaínica 2,4 millones U, diarias i.m. + probenecid 500 mg oral 4 veces al día, ambos por 10-14 días.

*La sífilis latente precoz se define como aquella que se adquiere dentro del año precedente.

TRATAMIENTO

La droga de elección es la penicilina G parenteral para todos los estadios de la sífilis. Las recomendaciones para el empleo de la penicilina y la duración del tratamiento varían de acuerdo con el estadio de la infección y las manifestaciones clínicas. La penicilina G parenteral es la única terapia efectiva para los pacientes que tienen neurosífilis, sífilis congénita y la sífilis durante el embarazo y es frecuente su empleo en los pacientes con coinfección por el VIH.

SEGUIMIENTO Y RETRATAMIENTO

Sífilis congénita. Los lactantes tratados por sífilis congénita deben tener un seguimiento estricto, los meses: 1, 2, 3, 6 y 12 de edad. La PNT debe repetirse los meses 3, 6 y 12 después de concluir el tratamiento o hasta que el resultado sea no reactivo. En los pacientes bien tratados, la PNT debe comenzar a descender a los 3 meses y dar resultados no reactivos a los 6 meses. Los niños con incremento en los títulos en la PNT o con valores estables de los títulos, incluyendo los que presentan bajos títulos a los 6 a 8 meses, deben ser evaluados y considerar el retratamiento.

Los pacientes con neurosífilis congénita, deben ser evaluados clínicamente mensualmente y realizar examen del LCR cada 6 meses hasta que se normalice. Un VDRL en el LCR reactivo a intervalos de 6 meses es indicación de retratamiento. Si el conteo de células del LCR es todavía anormal a los 2 años o no disminuye en las evaluaciones, el retratamiento está indicado.

Retratamiento. En las siguientes condiciones, los pacientes deben recibir retratamiento.

- La persistencia o recurrencias de los síntomas y signos clínicos.
- Cuando se presenta un incremento de los títulos en la PNT de un valor cuádruplo o más.
- Un paciente con valores altos en los títulos de las TNP que fallan en disminuir el valor cuádruplo.

AISLAMIENTO

En los lactantes con síntomas de sífilis congénita comprobada o sospechosa, todo el personal que se relacione con el niño (familiares, visitantes, personal del hospital y el cuerpo médico) debe usar guantes cuando los manipulen en las primeras horas del tratamiento. Estas medidas también deben ser indicadas para los niños con sífilis primaria o secundaria que presenten lesiones abiertas húmedas y posible la sangre, pues estas lesiones son altamente contagiosas.

MEDIDAS DE CONTROL

- Toda mujer embarazada debe recibir un despistaje para la sífilis, precozmente en el embarazo y preferiblemente otro al nacimiento. Las mujeres con alto riesgo deben también ser despistadas a las 28 semanas.

- Educación sobre las infecciones de transmisión sexual, tratamiento de los contactos sexuales, reporte de cada caso a la unidad de salud local, para investigar posibles contactos.
- Debe identificarse todo contacto sexual reciente con el caso índice, con el objetivo de aplicarle un seguimiento apropiado y un despistaje serológico.
- Los contactos sexuales dentro de los últimos 3 meses que son seronegativos, tienen un alto riesgo de sífilis precoz y deben ser tratados. Deben agotarse todos los esfuerzos clínicos y serológicos para establecer el diagnóstico en estos casos.
- Toda persona, incluyendo el personal de salud del hospital, que haya tenido estrecho contacto no protegido con un paciente con sífilis congénita precoz, antes de su identificación y durante las primeras 24h del tratamiento, debe ser examinada clínicamente 2 ó 3 semanas después del contacto. El test serológico debe ser indicado y repetido 3 meses después del contacto o más próximo si aparecen los síntomas. Si el grado de exposición es considerable, debe ser considerado el tratamiento.

Bibliografía

Leptospirosis

- Waldo E, Nelson. Tratado de Pediatría. 15ª Edición. 1079-1081. 1998.
- Oski, Frank. Principles and Practice of Pediatrics. 1992-1994. 1990.
- Martínez Sánchez, A. Algunas consideraciones sobre el comportamiento de la Leptospira humana en Cuba. Rev. Cúb. de Med Tropical. 45(1) ,32-41, 1993.
- J. N. Paniker, R Mammachan, R. V. Jayakumar. Primary Neuroleptospirosis. Postgrad Med J. 2001; 77:581-590.

Listeriosis

- f. s. Southwick and D. L. Purich. Mechanisms of Diseases: Intracellular pathogenesis of Listeriosis. New England J. of Medicine. 1996;334:770-776.
- Larry K Pickering, George Peteraand Carol J. Baker. 26th editions. Editors. Red Book 2,003. American Academy of Pediatric.
- H. Holf , A. Ulbricht and G. Stechle. Listeriosis. Infection. 1992;20:290-292.

Lyme

- Allen C. Steere. Lyme Disease. New England Journal of Medicine. 2001; 345:115-125.
- Gerold Staner Franc Serle. Lyme Borreliosis. Lancet 2003;362:1639-47.

Rickettsias

- Larry K. Pickering, George Meter and Carol J, Baker. Red Book. American Academy of Pediatrics. 26Th edition. 2003
- George Cowan. Rickettsial Diseases. Postgrad Med. J. 2000;76: 269-273.

Sífilis

- Pieter C. van Voorst Vader. Syphilis. Management and Treatment. Dermatology Clinics. 1998;16:699-711.
- Hugh Young. Syphilis. Dermatology Clinic 1998;16:691-697.
- Michael Lavin. Paediatric and Neonatal infections. Current Opinion in Infectious Disease. 1997;10:209-212.
- American Academy of Pediatrics. Sífilis. In: Pickering LK, ed. Red Book. 2000 Report of the committee in Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, ILL. American Academy of Pediatrics. 2000 547-559.
- Erica L Hyman. MD Syphilis. Pediatrics in Review. Vol-27 No-1 January. 2006.



Parásitos

Estamos viviendo en un mundo de evolución donde actualmente las parasitosis constituyen un problema médico-social que afecta no solo a los países subdesarrollados, sino también, aunque en menor escala, a los de más alto desarrollo económico. En ello ha jugado un importante papel la adaptación de los microorganismos a las nuevas condiciones ambientales, lo que puede llegar a traducirse en la creación de complejos mecanismos de resistencia antimicrobiana por determinados gérmenes, la aparición de nuevos parásitos oportunistas, y el incremento de la capacidad de agresión de otros ya conocidos. Asimismo, la emergencia del SIDA y otros estados de inmunosupresión en general, han hecho que un buen número de parásitos causen enfermedad grave.

Factores adicionales a los biológicos interactúan con estos. Los grandes movimientos migratorios de población y la rapidez de los medios de transporte, así como el alto intercambio comercial, disminuyen las distancias y convierten las enfermedades comunes de los trópicos en padecimientos universales y viceversa; parasitosis anteriormente circunscritas a zonas muy concretas, aparecen en otras muy alejadas de sus focos de endemia. Esta situación se ve favorecida por las condiciones socioeconómicas en que se encuentran grandes masas de población del planeta. Lo anteriormente expuesto explica que aproximadamente el 30 % de la población mundial sufra de infecciones por parásitos, que son responsables de 15 millones de muertes de niños anualmente.

A esta situación se suma que los parásitos han desarrollado múltiples mecanismos de evasión y resistencia a la inmunidad específica, lo que les han permitido burlar y hacer abortar la respuesta inmune que el huésped elabora dando lugar a infecciones crónicas y persistentes. Su diversidad estructural y antigénica se

manifiesta en la heterogeneidad de las respuestas específicas que provocan. La persistencia de ellos en los huéspedes humanos también ocasiona reacciones inmunitarias crónicas que pueden lesionar los tejidos, así como producir alteraciones en la regulación inmune.

En algunos países de Latinoamérica y el Caribe las parasitosis constituyen serios problemas no solo para la atención médica en los servicios de salud existentes, sino también para el desarrollo de infraestructuras, sistemas y programas de salud. Por todo lo anteriormente referido, el estudio y control de las parasitosis es de gran importancia para la medicina en el ámbito mundial.

. Capítulo 116 .

Generalidades

Aniran Ruiz Espinosa, Fidel Angel Núñez Fernández, Martha S. Rodríguez Peña, Blanca E. Duménigo Ripioll, Dora Enma Ginorio Gavito

Se consideran varias interacciones biológicas en las que los organismos se asocian para poder vivir. Entre las más importantes se describen:

- Parasitismo: este tipo de asociación sucede cuando un ser vivo (parásito) se aloja en otro de diferente especie (hospedero) del cual se alimenta. Está lejos de ser una condición rara o poco común. Se considera, desde el punto de vista biológico, que los mejores adaptados al hospedero son los que menor daño le provocan, por el contrario, los peores adaptados pueden ocasionarle afectaciones que incluso puedan llevarlo a la muerte. Ejemplo de parasitismo lo constituye *Ascaris lumbricoides* (parásitos macho y hembra) que parasitan al hombre.

- Comensalismo: ocurre cuando se produce la asociación de dos especies diferentes de forma tal que una de ellas obtiene beneficio sin que ninguna sufra daño. El parásito obtiene beneficio del huésped sin provocarle afectación alguna. Por ejemplo, algunas amebas no patógenas, como *Entamoeba coli*, en el intestino humano.
- Mutualismo: asociación de dos especies para beneficio mutuo. Por ejemplo, protozoos ciliados que degradan la celulosa en el rumen de los rumiantes.
- Inquilinismo: ocurre cuando un ser se aloja en otro sin producirle daño, pero tampoco deriva alimentos de él para su nutrición. Algunos consideran que la hembra de *Shistosoma* vive como inquilino en el cuerpo del macho.
- Simbiosis: sucede cuando dos especies diferentes se asocian para obtener beneficio mutuo, condición sin la cual no pueden subsistir. Por ejemplo, los comejenes, por carecer de enzimas digestivas se asocian con ciertos protozoos que en su tubo digestivo transforman la celulosa en azúcar proporcionando alimentos para ambos.

Modos y tiempo del parasitismo

Parasitismo obligatorio: ocurre cuando los parásitos no pueden vivir sin hacer vida parasitaria. Esta forma comprende:

- Parasitismo permanente: endoparásitos, con estadios de vida libre en la naturaleza.
- Parasitismo permanente estacionario: ectoparásitos, sin estadio libre en la naturaleza.
- Parasitismo periódico: aquellos que son parásitos en su estadio larvario y adultos de vida libre.
- Parasitismo temporario: aquellos que son parásitos en su forma adulta y son de vida libre en su estadio larvario.
- Parasitismo facultativo: corresponde a seres de vida libre que en circunstancias favorables hacen vida parasitaria, ya sea en forma larvaria o en estadio adulto.
- Parasitismo accidental: donde el organismo no es un verdadero parásito y ocasionalmente puede pasar al hospedero.
- Parasitismo extraviado: parásitos de los animales que anormalmente pueden encontrarse en el hombre.
- Parasitismo errático: ocurre cuando la localización del parásito en el hospedero no es la habitual.
- Parasitología médica. Es la rama de la medicina que estudia los seres del reino animal (zooparásitos) que causan en el hombre infección o enfermedad parasitaria. Por definición, el parasitismo abarca desde los virus hasta las plantas, los artrópodos o animales más

complejos que mantengan relaciones de dependencia con otros seres vivos. Sin embargo, la parasitología médica restringe su campo al estudio de los protozoarios, helmintos y artrópodos que afectan al hombre.

Ramas de la parasitología

Protozoología:

- *Sarcomastigophora*.
- *Apicomplexa*.
- *Ciliphora*.
- *Microspora*.

Helmintología:

- *Nemathelminthes*.
- *Platyhelminthes*: clase *cestoidea* y *trematoda*.

Artropodología:

- *Artropoda*: clase *insecta*, *arachnida* y *crustácea*.

Parásito. El parásito es todo ser vivo, animal o vegetal, que pasa una parte o la totalidad de su existencia, en el interior o exterior de otro ser vivo, generalmente más potente y complejo que él, a expensas del cual se nutre, causándole daños aparentes o inaparentes o no.

Huésped u hospedero. Son aquellos seres (vertebrados o invertebrados) implicados en el ciclo evolutivo de los parásitos a los cuales reciben o alojan; es el animal que recibe al parásito. Se consideran diferentes tipos de hospederos:

- Hospedero definitivo: Es aquel que alberga la forma adulta del parásito o donde se reproduce sexualmente.
- Hospedero intermediario: Es aquel que alberga las formas larvarias en desarrollo o en el cual se reproduce de manera asexual. Cuando un hospedero intermediario inocula el parásito a un nuevo hospedero se considera hospedero activo. El pasivo es aquel que solo sirve de albergue provisional a una larva en tránsito.
- Hospedero accidental: Es aquel que no se haya involucrado en el ciclo natural del parásito.
- Hospedero paraténico o de transporte: Es un hospedero accidental en el cual el parásito no evoluciona, no continúa su ciclo habitual, pero puede sobrevivir alojado en los tejidos.
- Hospedero habitual: Es el que regularmente y de manera habitual, aloja un parásito determinado.
- Hospedero vicariante: Es el que, en condiciones especiales, en ausencia del hospedero habitual, sirve de hospedero a un parásito dado.

Reservorio. Se consideran reservorios al hombre, animales, plantas o materia inanimada, que contengan parásitos u otros organismos que puedan vivir o multiplicarse

en ellos y ser fuente de una infección para un hospedero susceptible. Es el hábitat natural del parásito; constituye su fuente en el medio ambiente.

Ciclo evolutivo. Es el conjunto de procesos, transformaciones o estadios que realiza un parásito para llegar al hospedero, desarrollarse en él y producir formas infectantes que aseguren la supervivencia de la propia especie.

El ciclo de vida más simple es aquel que permite a los parásitos dividirse en el interior de su hospedero, aumentar su número y, al mismo tiempo, producir formas que salgan al exterior para infectar otros nuevos hospederos. Este tipo de ciclo se observa fundamentalmente en los protozoos. En los helmintos se desarrollan ciclos que necesitan la salida al exterior de huevos o larvas, que en condiciones propicias de temperatura y humedad para ellos llegan a ser infectantes. En ciclos más complejos existen hospederos intermediarios en los cuales las formas larvarias crecen o se multiplican antes de llegar a los hospederos definitivos como es principalmente el caso de los tremátodos. Los ciclos biológicos comprenden dos tipos fundamentales:

- Ciclo directo: el parásito tiene un solo hospedero; al cual llega sin intervención de otro.
- Ciclo indirecto: el parásito necesita un hospedero definitivo y uno o más intermediarios.

Vectores. Los vectores son artrópodos o animales invertebrados que transmiten el parásito al hospedero. Esto lo logran por inoculación al picar, cuando depositan el material infectante en la piel o mucosas, o por contaminación de alimentos u otros objetos.

Fuentes de infección. Las fuentes de infección son las vías a partir de las cuales puede ocurrir la exposición a la infección o infestación. Se describen las siguientes:

- Agua y suelo contaminados.
- Alimentos contaminados que contengan estadios inmaduros infectantes del parásito.
- Insectos hematófagos.
- Animales domésticos o silvestres que albergan el parásito.
- Otras personas, sus vestidos o el medio ambiente inmediato que los parásitos han contaminado.
- Autoinfecciones repetidas.

Vías de entrada al hospedero. En el niño el parásito puede ingresar a su organismo por diversas vías, entre ellas:

- Digestiva.
- Respiratoria.
- Cútanea y mucosa.
- Orificios de cavidades naturales (transmamaria).
- Transplacentarias (congénitas).
- Vectorial.

Mecanismos de acción de los parásitos

Los parásitos afectan al organismo humano de maneras diversas en dependencia de su número, localización, tamaño, entre otros factores. Para lograr causar daño al huésped utilizan variados mecanismos:

- Mecánicos: producidos por obstrucción, ocupación de espacio y compresión.
- Traumáticos: pueden causar traumatismos en los sitios donde se localizan, lo cual implica también acción infecciosa porque arrastran consigo microorganismos patógenos o abren puertas de entrada para ellos.
- Bioquímicos: algunos producen sustancias tóxicas o metabólicas que tienen la capacidad de destruir tejidos.
- Expoliativos: implica el consumo de elementos propios del huésped por el parásito.
- Inmunológicos: algunos parásitos y los productos de excreción derivados de su metabolismo son capaces de producir reacciones de hipersensibilidad inmediata o tardía.

Terminología

Zoonosis parasitaria: Ocurre cuando los parásitos de animales vertebrados se transmiten al hombre; como ocurre en la teniosis.

Infeción parasitaria: Sucede cuando el huésped tiene parásitos que no le causan lesión o enfermedad, lo cual constituye el estado de portador sano.

Enfermedad parasitaria: Se presenta cuando el huésped sufre alteraciones patológicas y sintomatología causadas por el parásito.

Infestación parasitaria: parasitismo externo por ectoparásitos o la presencia de parásitos en la tierra o las plantas.

Patogenicidad: capacidad del agente infeccioso de producir enfermedad.

Virulencia: grado de patogenicidad del agente infeccioso.

Período de incubación: transcurre desde el momento de la infección hasta la aparición de las manifestaciones clínicas.

Período prepatente: transcurre desde la entrada del parásito al huésped hasta la posibilidad de comprobar algunas de sus formas evolutivas. Ocasionalmente coincide con el período de incubación.

Período subpatente: etapa en la cual no se encuentran parásitos porque permanecen en órganos internos de difícil acceso.

Sintomatología

Se estima que en el niño un gran porcentaje de las infecciones parasitarias son asintomáticas y las restantes manifiestan cuadros clínicos diversos que pueden ser

desde leves o moderados hasta tan graves que provoquen su muerte. Esta situación dependerá de la especie y el número de parásitos, el estado inmunitario y nutricional del huésped y los órganos afectados.

Se consideran algunos síndromes característicos de enfermedades parasitarias, tales como: febril, de Loeffler, disentérico y eosinofílico. En otras situaciones es el órgano el que determinará las características clínicas de la enfermedad; por ejemplo, parasitosis del hígado, pulmón, intestino, sistema nervioso central, sistema genitourinario, etc.

Distribución geográfica

La distribución geográfica de los parásitos varía según las especies y los diferentes países en relación con su desarrollo socioeconómico y el nivel cultural de los habitantes, incluyendo sus hábitos alimenticios e higienicosanitarios. Algunas enfermedades parasitarias son cosmopolitas, debido a que las condiciones de transmisión existen universalmente; como es el caso de la oxiurosis. Otras tienen una distribución variable ocasionada por factores especiales, como vectores o huéspedes intermediarios exclusivos, entre ellos la tripanosomosis africana que se limita al continente africano por su vector transmisor.

Los parásitos intestinales tienen una amplia distribución mundial. La mayoría de los protozoos intestinales son cosmopolitas; algunos tienen predilección por grupos de edades como *Giardia lamblia* en niños de edad escolar, otros como *Balantidium coli* que se observa en climas cálidos y requiere especialmente el contacto con animales, en particular, los cerdos. Estas acepciones crean diferencias en su frecuencia dentro de las poblaciones.

Las condiciones ambientales del clima de los países, como el grado de humedad y precipitación pluvial, la disposición de las excretas, provisión de agua potable, ausencia de letrinas, saneamiento ambiental, condiciones de las viviendas, entre otros factores, determinan diferencias en la frecuencia de las parasitosis.

Factores epidemiológicos de las parasitosis

Los factores epidemiológicos de las parasitosis se establecen entre sí por relaciones diferentes de tiempo y de espacio que están vinculadas a la casualidad, pero no se reducen a ella. La ciencia no puede limitarse a estudiar únicamente las relaciones causales de los fenómenos, sino a investigar en toda la amplia diversidad de sus nexos regulares. Luego, existen factores de tipo epidemiológico que unido a su agente causal condicionan las parasitosis intestinales, ellos son:

- Contaminación fecal: es considerado el factor más importante. El agua es uno de los elementos más importantes para la vida, pero cuando su calidad no se controla o es inadecuada puede contaminarse con

excretas, orinas y aguas albañales, lo que constituye una fuente de infección parasitaria importante. La contaminación fecal de la tierra o el agua es frecuente en zonas de escasos recursos, con mala disposición de las excretas. Las protozoosis intestinales se transmiten por contaminación fecal a través de las manos o los alimentos. Cualquier alimento puede constituir un vehículo de agente causal de estas enfermedades, aunque sus características intrínsecas los hacen más o menos aptos para la transmisión.

- Condiciones ambientales: el clima cálido, los suelos húmedos, las precipitaciones y la abundante vegetación, favorecen la diseminación de los geohelminetos. Las viviendas precarias favorecen el desarrollo de vectores.
- Vida rural: la ausencia de letrinas, la costumbre de no usar zapatos y la inadecuada provisión de agua propician estas parasitosis.
- Educación para la salud: la falta de programas adecuados y continuados de salud determina que no exista un correcto conocimiento de las reglas elementales de higiene personal y colectiva, lo cual influye en el nivel de prevalencia de las parasitosis. Es de suma importancia insistir en crear hábitos de higiene en los niños, especialmente en la indicación del lavado de las manos.
- Hábitos alimenticios: el consumo de agua sin hervir y de verduras sin un adecuado lavado previo, favorece las infecciones por parásitos intestinales. Asimismo, la ingestión de carnes crudas o mal cocidas propicia las infecciones por cestodos y trematodos.
- Migraciones: el movimiento de personas desde zonas no endémicas a regiones endémicas, las migraciones del campo a la ciudad, las movilizaciones e incremento de viajeros han permitido el desarrollo de parásitos en nuevas regiones. Estas migraciones provocan el traslado de costumbres, hábitos alimenticios y culturas de los emigrantes hacia los lugares a donde se dirigen; contribuyendo, de tal forma, a la diseminación de las parasitosis. Además de las migraciones pacíficas de los pueblos, las guerras y las conquistas han contribuido a modificar la distribución geográfica y la epidemiología de estas enfermedades.

Prevención y control de las enfermedades parasitarias

El ser humano se encuentra rodeado de toda clase de seres vivos y su supervivencia está condicionada por las relaciones con ellos y con el resto de los elementos del medio ambiente. Así pues, el hombre es parte integrante del sistema ecológico, pero las relaciones que se establecen entre él y dicho sistema son de mucha

más amplitud y complejidad que la mantenida por otros seres vivos con el ambiente. Esto se debe a que al medio fisiográfico y biogeográfico en el que se desenvuelve todo ser vivo, el hombre ha incorporado el medio social; es a través del trabajo el único ser vivo capaz de modificar conscientemente el medio ambiente, adaptándolo de acuerdo con sus necesidades y deseos; por lo que es de suma importancia para la medicina y en especial para la epidemiología el conocimiento de las relaciones del hombre y los factores del medio ambiente. Por lo general, la prevalencia de las enfermedades parasitarias es un reflejo fiel de las condiciones ambientales. Un índice elevado de parasitosis revela una deficiencia acusada de las condiciones sanitarias, del nivel de vida y de los hábitos personales de higiene; además de la existencia de un nivel de pobreza y un medio social que favorece su expansión.

El control y la prevención de las parasitosis son inseparables del agente causal, de la situación del hombre como víctima inocente y de los ambientes insalubres. Controlar una enfermedad quiere decir reprimirla, limitar el campo de acción del agente infeccioso en grado suficiente, de manera que se reduzca su frecuencia en una comunidad o las posibilidades de que se propague una epidemia. En cambio, profilaxis significa prevención; es decir, que los individuos de una comunidad no sean expuestos al riesgo de contraer una enfermedad. La prevención y el control de las parasitosis intestinales se apoyan en los métodos tradicionales, consistentes en la adopción de medidas importantes en la profilaxis de las enfermedades parasitarias. Para llevarlas a cabo es necesaria una inteligencia clara de la epidemiología de cada uno de los agentes causales y la determinación del lugar o lugares donde las barreras que se establezcan contra ellos puedan ser más efectivas. La experiencia acumulada en el campo de la medicina preventiva ha demostrado la necesidad de un personal bien entrenado y capacitado para labores de esta índole. La erradicación o control de cualquiera de las parasitosis requiere de una apreciación del balance de la naturaleza y con frecuencia de una reorganización de las instituciones políticas y sociales.

A continuación se resumen una serie de medidas de prevención y control generales a las parasitosis intestinales:

- Educación sanitaria a la población relacionada con hábitos higiénicos de tipo personal y colectivo y hábitos alimenticios adecuados, lo que incluye implantar costumbres de correcta cocción, control de carnes en los mataderos, higiene adecuada de los alimentos que se van a consumir, ebullición del agua si no reúne buenas condiciones para su ingestión; promoción del uso del calzado, lavado de las manos antes de prepa-

rar o ingerir alimentos y eliminación sanitaria de las heces. Instar a los niños a practicar hábitos de higiene satisfactorios.

- Protección de los sistemas de abastecimiento público de agua potable de la contaminación por heces. La filtración del agua en lechos de arena elimina casi todos los quistes, y los filtros de tierra de diatomeas, los elimina completamente. La cloración del agua en la forma en que se suele practicar en las plantas de tratamiento públicas no siempre destruye los quistes. Las cantidades pequeñas de agua contenidas en cantimploras o bolsas de Lyster, se protegen mejor con las concentraciones recomendadas de yodo en solución (ocho gotas de tintura de yodo al 2 %/L de agua o 12,5 mL de una solución saturada de cristales de yodo/L de agua) o en tabletas para purificar el agua (una tableta de hiperyoduro de tetraglicina, globalina, por litro de agua). Es importante que transcurra un período de contacto de 10 min como mínimo (30 min si el agua está fría) antes de beber el agua. Los filtros portátiles con poros menores de 1,0 μ m de diámetro son eficaces. El agua de calidad dudosa puede potabilizarse por ebullición.
- Disposición adecuada de las excretas; uso de letrinas. Es necesario suministrar las instalaciones y medios adecuados para la eliminación apropiada de las heces y evitar la contaminación del suelo en zonas muy cercanas a las viviendas, especialmente en los lugares de juego de los niños. En las zonas rurales, construir letrinas de forma tal que se evite la diseminación de los huevos de los helmintos por rebosamiento, desagüe u otra forma. El tratamiento de las heces humanas para uso ulterior como fertilizante posiblemente no destruya todos los huevos. Se debe impedir el acceso de animales a las letrinas y a las heces humanas.
- Construcción higiénica de la vivienda humana para evitar el desarrollo de vectores transmisores.
- Saneamiento ambiental.
- Control de los vectores mediante los controles integral, químico y biológico.
- Tratar a los portadores identificados e insistirles en la necesidad de que se laven las manos después de defecar, para evitar la reinfección proveniente de un miembro infectado del hogar.
- Supervisión por parte de los organismos de salud, de las prácticas sanitarias de las personas que preparan y sirven alimentos en sitios públicos como círculos infantiles y escuelas, y de la limpieza general de los locales.

- Aislamiento: en el caso de enfermos hospitalizados, tomar las precauciones de tipo entérico en el manejo de las heces y de la ropa personal y cama contaminadas. Excluir a las personas parasitadas de actividades que entrañan la manipulación de alimentos y del cuidado directo de personas hospitalizadas e internadas en diversas instituciones hasta tanto no haya culminado el tratamiento específico.
- Investigación de los contactos y de la fuente de infección: es importante el estudio microscópico de las heces de los integrantes del grupo familiar y otros contactos sospechosos.
- Tratamiento específico de la parasitosis en cuestión.
- Adiestramiento científico del personal que pondrá en ejecución los diferentes programas epidemiológicos de prevención y control.

El facultativo, por su parte, puede y debe contribuir al control de las enfermedades del modo siguiente:

- Detección, diagnóstico exacto y valoración de la importancia clínica de la enfermedad del paciente.
- Tratar adecuadamente el caso.
- Buscar y tratar otros casos en la familia del paciente.
- Determinar el origen de la infección y comunicar a las autoridades inmediatas.
- Asesorar sobre cómo evitar nuevas infecciones.
- Apoyar y cooperar con los servicios de medicina de la comunidad.
- Reforzar a los servicios locales de salud.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico: en algunos casos es posible realizar un diagnóstico presuntivo ante la presencia de signos característicos, como el caso del signo de Mazza y Romaña en los niños con enfermedad de Chagas, sin embargo, en la mayoría de las infecciones parasitarias no es suficiente el diagnóstico que se apoya solamente en el cuadro clínico. Es necesario recurrir a métodos de laboratorio para determinar el agente causal, y así poder realizar un diagnóstico de certeza.

Diagnóstico de laboratorio: se realiza por dos métodos diferentes:

- Métodos directos: nos proporciona un diagnóstico de certeza porque determina o precisa el agente causal mediante el hallazgo del parásito o sus elementos morfológicos:
 - Examen macroscópico: permite reconocer el parásito mediante el examen a simple vista con lupa o microscopio estereoscópico directamente o previo tamizaje.

- Examen microscópico: se realiza el examen directo en fresco, coloraciones húmedas o vitales, frotis fijados y teñidos, cortes histológicos, microscopía electrónica, preparaciones directas con la utilización del condensador de campo oscuro, contraste de fases y condensador corriente de campo claro.

- Métodos de enriquecimiento o de concentración:
 - Mecánicos: sangre (gota gruesa y centrifugación) y heces (soluciones de alta y baja densidad).

Cuantitativos: Stoll, Kato-Katz.

Biológicos: se emplean los cultivos (xenodiagnóstico en medios axénicos) y los tropismos.

- Técnicas de biología molecular: son consideradas actualmente diagnóstico de certeza, tal es el caso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), empleada en tripanosomosis y leishmaniosis.

- Métodos indirectos: estos métodos solamente proporcionan un diagnóstico de probabilidad basado en la interpretación de las reacciones del hospedero.

- Citodiagnóstico: hemograma con diferencial.

- Histodiagnóstico: reacción granulomatosa, metaplasia e inflamación.

- Inmunodiagnóstico: determinación de inmunoglobulinas, fijación del complemento, hemaglutinación indirecta, látex, técnicas de inmunofluorescencia e inmunoelectroforesis, ELISA, entre otras.

- Química sanguínea.

- Otras: Electrocardiograma (ECG), ultrasonido, radiología y tomografía axial computarizada (TAC).

En dependencia de la sospecha clínica de la parasitosis que se tiene que diagnosticar determinaremos las muestras adecuadas para los análisis de laboratorio, el momento propicio y cómo obtenerlas; así como las precauciones que se deben tener en cuenta para evitar accidentes de laboratorio. Estos factores influyen en la obtención de un diagnóstico acertado.

Tratamiento

En la mayoría de los casos, el tratamiento es médico y en otros, quirúrgico. En ambos puede ser causal, patogénico o sintomático. Desde el punto de vista médico es de gran importancia la quimioterapia, que ha progresado de forma considerable en los últimos tiempos, lo cual permite contar con drogas de buena eficacia, poco tóxicas y de buena tolerancia. Sin embargo; algunas parasitosis aún no cuentan con estos beneficios terapéuticos.

La medicación etiológica es la que va encaminada a destruir la causa de la enfermedad (el parásito), en la patogénica se trata de combatir los efectos producidos por ella (tratamiento antianémico en casos de uncinariasis graves) y el sintomático atiende al mejoramiento del estado general del niño y los síntomas que más le molestan o causen daño: fiebre, dolor, diarrea, estreñimiento. Esto se logra con alimentación adecuada, favoreciendo sus secreciones con diuréticos, colagogos, sudorípagos, etc. o combatiendo la insuficiencia de sus órganos.

En algunas parasitosis, como las helmintiasis, se han llevado a cabo programas de control mediante tratamientos masivos con buenos resultados.

INFECCIONES PRODUCIDAS POR PARÁSITOS

Las infecciones producidas por protozoos y helmintos son de gran importancia para el hombre, pueden afectar al sistema digestivo, y a otros órganos y sistemas. Algunas de estas infecciones producen una alta mortalidad, como la malaria que puede provocar hasta dos millones de muertes cada año al nivel mundial. Otras como las helmintiasis intestinales provocan una baja mortalidad, pero una alta discapacidad, por sus efectos deletéreos tanto sobre el crecimiento y desarrollo, como en el aprendizaje, fundamentalmente en la población infantil. Algunas de estas infecciones afectan principalmente a países del área tropical del planeta, pero otras son cosmopolitas.

Entamoeba

Breve descripción de la amebiosis

Infección debida a un parásito protozoo que se presenta en dos formas: el quiste infeccioso resistente, y el trofozoito que es más frágil; puede ser patógeno. El parásito puede actuar como comensal o invadir tejidos, dando así origen a las formas intestinal o extraintestinal de la enfermedad. Existen dos formas indistinguibles desde el punto de vista morfológico: *Entamoeba histolytica* corresponde a lo que anteriormente conocíamos como cepas patógenas de *Entamoeba histolytica* y *Entamoeba dispar* considerado en los últimos años como una nueva especie desde el punto de vista taxonómico, y que corresponde a lo que anteriormente conocíamos como cepas no patógenas de *Entamoeba histolytica*. Además, este protozoo que pertenece al grupo de las amebas se debe diferenciar bien de las especies no patógenas: *Entamoeba hartmanni*,

Entamoeba coli y otros protozoos intestinales. La diferenciación con *E. dispar* no patógena es imposible desde el punto de vista morfológico por microscopía óptica; y solo se puede realizar por métodos inmunológicos, bioquímicos, o de biología molecular, que son posibles solo en laboratorios muy especializados, por lo que son más propios de la investigación que de la práctica habitual del diagnóstico (Fig. 116.1).



Fig. 116.1. Trofozoito de *Entamoeba histolytica/Entamoeba dispar* visto en una preparación directa con Lugol (aumento 400X).

EPIDEMIOLOGÍA

La transmisión ocurre más bien por ingestión de alimentos o de agua contaminados por heces que tengan quistes amebianos; estos son relativamente resistentes a las concentraciones de cloro que se emplean habitualmente en los sistemas de acueductos. También, puede producirse transmisión sexual por contacto oral-anal, algo que ha sido descrito entre individuos homosexuales. Los enfermos de disentería amebiana aguda probablemente constituyen solo un peligro limitado para las demás personas, porque generalmente en las heces disintéricas encontramos trofozoitos y no hay quistes, que son los que constituyen la forma infectante debido a que los trofozoitos son muy frágiles. El reservorio principal son los humanos infectados, principalmente los individuos con enfermedad crónica y las personas asintomáticas.

La amebiosis es una de las 10 infecciones más comunes en el hombre a escala mundial. Se estima que

alrededor de 500 millones de personas se infectan cada año de los cuales 40 a 50 millones (10 %) desarrollan amebiosis clínica (colitis o absceso) y resulta en 40 a 50 mil muertes cada año en el mundo. Es considerada la tercera causa de muerte parasitaria solo superada por la malaria y la esquistosomiasis.

Esta enfermedad está considerada de bajo riesgo para Cuba a diferencia de otros países cercanos como México donde constituye un fuerte problema de salud. En los últimos 20 años no se han reportado casos autóctonos de absceso hepático amebiano en Cuba, y los estudios de investigación han demostrado que en nuestro país circulan con una mayor frecuencia lo que antes se consideraba como cepas no virulentas (*E. dispar*). Sin embargo, constituye un problema frecuente la sobredimensión del diagnóstico dentro de lo cual el factor principal va ser el sobrediagnóstico, por la confusión con leucocitos y macrófagos, lo que puede hacer posible que muchos casos de disentería bacilar sean reportados como disentería amebiana.

CUADRO CLÍNICO

Casi todas las infecciones son asintomáticas, pero los parásitos pueden actuar como comensales o invadir tejidos, dando así origen a las formas intestinal o extraintestinal de la enfermedad. La amebiosis intestinal varía desde una disentería aguda y fulminante, con fiebre y escalofríos y diarrea mucosanguinolenta o mucoide (disentería amebiana) hasta un malestar abdominal leve con sangre y moco, que alterna con períodos de estreñimiento o remisión. En la pared del intestino grueso de personas con disentería intermitente o colitis de larga duración, pueden aparecer granulomas amebianos (amebomas) que a veces se confunden con carcinomas. Rara vez se ulcera la piel, en especial en la región perianal, por extensión directa de las lesiones intestinales o de abscesos hepáticos amebianos; en homosexuales activos se observan a veces lesiones en el pene. Puede haber diseminación por la corriente sanguínea y aparecer abscesos en los pulmones o el cerebro.

La colitis amebiana a menudo se confunde con varias formas de enteropatía inflamatoria, como la colitis ulcerativa, y hay que tener especial cuidado para diferenciar las dos enfermedades, porque los corticosteroides pueden exacerbar la colitis amebiana. La amebiosis también puede remedar otras enfermedades infecciosas y no infecciosas. Por el contrario la presencia de trofozoitos amebianos en las heces pudiera interpretarse incorrectamente como la causa de la diarrea en una persona cuya enteropatía primaria sea consecuencia de otra enfermedad.

Entre las formas extraintestinales de la amebiosis está el absceso hepático, al que le sigue en orden de frecuencia,

el absceso pulmonar, y el cerebral. Aunque se puede localizar en múltiples órganos y sistemas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se hace por la demostración microscópica de los trofozoitos o quistes en muestras de heces recién obtenidas o conservadas de manera apropiada, frotis de aspirados o raspados obtenidos por proctoscopia, aspirados de abscesos o cortes de tejido; la presencia de trofozoitos que contengan eritrocitos en su interior indica amebiosis invasora. Un técnico microbiólogo perfectamente capacitado debe hacer los estudios de las muestras recién obtenidas, porque es de gran importancia diferenciar el microorganismo de amebas no patógenas y de macrófagos y leucocitos. En los últimos años, se ha empezado a disponer de métodos para la detección de antígenos en las heces como los ensayos sobre fase sólida ligados a enzima (ELISA) y la prueba de ENZYMEBA®, pero la mayoría de estas técnicas no diferencian entre los microorganismos patógenos y los no patógenos; es decir no diferencian entre *E. histolytica* y *E. dispar*. Sin embargo, en fecha más reciente ya están disponibles en el mercado pruebas de ELISA, que contienen un anticuerpo monoclonal contra una lectina específica de *E. histolytica*, la galactosa-adhesina, y esta permite la diferenciación entre ambas especies. Sin embargo, sus precios son caros y lo hacen inaccesible como método habitual de diagnóstico para la mayoría de los sistemas de salud, aún en países desarrollados.

En ocasiones, para hacer el diagnóstico hay que recurrir a un laboratorio de referencia. Se cuenta con innumerables pruebas serológicas como complemento del diagnóstico de la amebiosis extraintestinal, como en los abscesos de hígado, en caso de que los estudios de las heces arrojan muchas veces resultados negativos. La gammagrafía, la ultrasonografía, y la tomografía axial computadorizada (TAC) son útiles para reconocer y localizar los abscesos amebianos en el hígado, y sus resultados pueden considerarse de índole diagnóstica cuando se acompañan de una respuesta de anticuerpos específicos contra *E. histolytica*.

TRATAMIENTO

Existen dos elementos básicos que hay que tener en cuenta en el tratamiento de la amebiosis en el hombre; uno es que no existen drogas eficaces contra los quistes, en realidad lo que se pretende siempre es eliminar los trofozoitos que en última instancia darán lugar a los quistes, y el otro es que existen dos grupos principales de drogas; los amebicidas lumbinales, que tienen acción única o principalmente en la luz intestinal y los de acción hística, que tienen acción fundamentalmente en los tejidos (Cuadro 116.1). En dependencia de la forma clínica, se usarán uno u otro tipo de fármaco, o sus combinaciones.

Cuadro 116. 1. Clasificación de las principales drogas antiamebianas

Amebicidas lumbinales	Derivados yodados	Yodohidroquinoleína (Yodoquin) Quinfamida
	Amidas (derivados dicloroacetamídicos)	Teclozan Etofamida Diloxanida
	Antibióticos (Aminoglucósidos)	Paramomicina
Amebicidas hísticos	Drogas 5 nitroimidazólicas	Metronidazol Tinidazol Ornidazol Secnidazol
	Derivados de la Ipecacuana	Clorhidrato de Emetina Dihidroemetina
	Otros	Cloroquina

Las dosis que se usan de los principales antiamebianos se reflejan en el cuadro 116.2.

Cuadro 116. 2. Dosis en niños y adultos de las principales drogas antiamebianas.

Droga amebicida	Dosis pediátrica
Yodohidroquinoleína	40 mg/kg/día (máx. 2g) oral c/8h/20 días.
Quinfamida	4,3 mg/kg/día, oral dividido en 3 tomas cada una c/12h.
Teclozán	<ul style="list-style-type: none"> niños < 3 años: 2,5 mL (25 mg) 3v/día/5 días. niños de 3 a 8 años: 5 mL (50 mg) 3v/día/5 días. > 8 años: 10 mL (100 mg) 3v/día/5 días. > 12 años: igual dosis al adulto.
Etofamida	<ul style="list-style-type: none"> niños < 3 años: 2,5 mL (50 mg) 3v/día/3 días. niños de 3 a 8 años: 5 mL (100 mg) 3v/día/3 días. > 8 años: 10 mL (200 mg) 3v/día/3 días. > 12 años: igual dosis al adulto.
Diloxanida	20 mg/kg/día oral c/8h/10 días.
Paramomicina	30 mg/kg/día oral c/8h/7-10 días.
Metronidazol	35-50 mg/kg/día oral c/8h/10 días. En formas graves i.v.
Tinidazol	50 mg/kg/día en una sola toma oral/3 días.
Ornidazol	<ul style="list-style-type: none"> niños < 1 año: ¼ tab (125 mg) 2 v/día/5 días. niños de 1-6 años: ½ tab (250 mg) 2 v/día/5 días. niños de 7-12 años: ¾ tab 2v/día/5 días. > 12 años: igual dosis al adulto.
Secnidazol	30 mg/kg/día. Una dosis oral única. Sin pasar de 2g.
Dihidroemetina	1,0 - 1,5 mg/kg/día (máx. 90 mg) i.m. c/12h/10 días.
Cloroquina	10 mg base/kg/día (máx. 300 mg) oral/14-21 días.

Criterios para indicar un tratamiento antiamebiano

Con respecto al tratamiento de la amebiosis intestinal es bueno señalar que los medicamentos de elección y sus combinaciones varían en los estudios publicados. Es necesario destacar que los indicadores de una terapéutica eficaz incluyen hasta la desaparición de la sintomatología. Sin embargo, en la práctica habitual de los servicios de salud, el único indicador objetivo será siempre la negativización de los exámenes coproparasitológicos seriados, que deben realizarse un mínimo de 3, y deben incluir preferiblemente técnicas de concentración, realizados una o dos semanas después de concluido el tratamiento.

En la actualidad, existen evidencias bioquímicas, inmunológicas y genéticas que apuntan a la existencia de dos especies con los mismos caracteres morfológicos *E. histolytica* y *E. dispar*, previamente conocidas como *E. histolytica* patogénica y no patogénica, respectivamente. Solo *E. histolytica* es capaz de causar enfermedad invasiva en el hombre. Esto ha llevado a reconsiderar el criterio de tratar los "portadores sanos", tema que resulta polémico. Algunos autores, sobre todo en países desarrollados defienden el criterio de tratar todos los "portadores sanos", hasta tanto no se disponga de un método adecuado y barato para el diagnóstico, que permita la correcta diferenciación de la infección por *E. dispar* o *E. histolytica*. Sin embargo, otros, y esta tendencia es sostenida por los expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), consideran que no deben tratarse los portadores asintomáticos, sobre todo en países del tercer mundo, donde existe un nivel alto de contaminación fecal, donde la relación costo-beneficio hace impracticable esta medida, sobre todo si se tiene en cuenta, además, el riesgo de reacciones adversas suscitadas por los medicamentos.

Si se tienen en cuenta, los criterios expuestos podemos emitir las siguientes recomendaciones finales con respecto al tratamiento de la amebiosis.

- Lo ideal sería tratar solo las infecciones intestinales por *E. histolytica*; sin embargo, en la práctica diaria de los laboratorios de salud pública, es imposible la diferenciación entre esta especie y *E. dispar* por los métodos parasitológicos habitualmente empleados.
- En los individuos asintomáticos, cuando se diagnostique por microscopia una infección por *E. histolytica*/*E. dispar* no se debe indicar tratamiento a menos que existan razones para sospechar una infección específica por *E. histolytica* como pudieran ser: la existencia de altos títulos de anticuerpos, una historia de contacto cerrado con un caso de amebiosis invasiva; o un brote de amebiosis.

- Los amebicidas hísticos nunca son apropiados para tratar individuos asintomáticos, a menos que exista evidencia de amebiosis invasiva.
- La enfermedad invasiva, ya sea colitis, amebomas, abscesos u otras formas extraintestinales debe ser tratada siempre por amebicidas hísticos, seguidos por amebicidas lumenales. Un esquema usual para emplear en las formas intestinales pudiera ser metronidazol seguido por yodoquin o diloxanida. En las formas extraintestinales se suelen emplear esquemas donde se combinen varios amebicidas de acción hística, antes de suministrar un ciclo con amebicidas de contacto.

En amebiosis a diferencia de otras enfermedades infecciosas no se ha reportado el fenómeno de la aparición de resistencia clínica a los diferentes fármacos, a pesar de que esta ha sido demostrada *in vitro*. Sin embargo, se continúa con la búsqueda de drogas más aceptables, con menos reacciones colaterales, capaces de curar de preferencia en dosis única, y aplicables para su empleo en gran escala como quimioterapia en la comunidad. En los últimos años se han introducido nuevas drogas, algunas de las cuales no han sido evaluadas suficientemente. Dentro de estas podemos mencionar, algunos nuevos derivados oxadiazoles y algunas nuevas moléculas como la nitazoxanida, con una estructura nitrotiazol, que reemplaza el anillo nitroimidazol clásico, antibióticos del grupo de los macrólidos como la azitromicina, y bifosfonatos (análogos del pirofosfato). También se continúan investigando en plantas medicinales con el fin de obtener nuevos compuestos con actividad amebicida.

Giardia

Breve descripción de la giardiosis

La giardiosis es la infección intestinal producida por el protozoo flagelado *Giardia lamblia*, también conocido con el nombre de *Giardia duodenalis* y de *Giardia intestinalis*. Esta infección ataca principalmente la porción superior del intestino delgado; suele ser asintomática, pero puede también ocasionar diversos síntomas como diarrea crónica, que puede llegar hasta la malabsorción intestinal.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección puede ser transmitida de persona a persona. La transferencia de los quistes de las heces de un individuo infectado ocurre por el mecanismo mano-boca, especialmente en instituciones y centros de atención infantil; lo que tal vez constituya el modo principal

de transmisión. Los brotes localizados a veces surgen por ingestión de quistes en el agua contaminada con heces y, con menor frecuencia por alimentos contaminados por ellas. Las concentraciones de cloro utilizadas habitualmente en el tratamiento del agua de consumo no destruyen los quistes de *Giardia*, especialmente si el agua es fría; el agua no filtrada de corrientes o de lagos expuestos a la contaminación del hombre o de animales constituye una fuente común de contaminación. Se considera que los humanos y posiblemente el castor y algunos animales domésticos y salvajes pueden constituir reservorios.

Este es uno de los protozoos más comunes del hombre al nivel mundial. Estudios realizados en algunos países subdesarrollados han demostrado que a la edad de 3 años todos los niños han sido infectados en esas poblaciones. En países desarrollados, aunque la infección ocurre menos frecuentemente, constituye un importante problema para la salud pública. En Estados Unidos por ejemplo, donde la prevalencia de infección parece estar incrementándose, esta es la principal causa de brotes de enfermedad diarreica asociada con agua potable y es responsable de un estimado mínimo de 4 000 admisiones hospitalarias al año.

En Cuba, la prevalencia de la infección por *Giardia lamblia* es 7,2 % según la encuesta nacional desarrollada en 1984, con una muestra representativa de nuestra población; otro estudio posterior desarrollado en Estados Unidos, demostró idéntica tasa de prevalencia. En el estudio cubano nacional de 1984, se encontró una prevalencia superior en las edades de 1 a 5 años con 22,6 %.

Otros estudios realizados en Cuba, han demostrado que casi el 20 % de los niños cubanos que asisten a guarderías infantiles están infectados por *G. lamblia*. Otras investigaciones probaron que esta tasa era similar a la de los niños de las mismas edades (1 a 5 años), que no asistían a guarderías, por lo que se plantea que estas tasas están más relacionadas con el fenómeno de la edad que con la mera asistencia a este tipo de institución educativa y estos resultados son reproducibles en muchas áreas geográficas y en una gran cantidad de estudios epidemiológicos. Sin embargo, no se descarta la posibilidad de brotes en este tipo de instituciones cerradas.

Por otra parte, se ha demostrado que existe una pequeña cantidad de niños que asisten a guarderías infantiles con una tendencia o "predisposición" a la infección por *G. lamblia*, y en ellos se encontró una mayor asociación con síntomas clínicos tales como diarrea; sin embargo, no se conocen bien aún los factores del parásito, del huésped o del medio, que están involucrados en la génesis de este fenómeno.

En algunos países desarrollados, la infección y la enfermedad han sido asociados a brotes de transmisión

hídrica, en grupos de riesgo relativamente bien descritos. Sin embargo, aún en estos países, la mayoría de las infecciones son esporádicas más bien que asociadas a brotes, y la mayoría de las veces el origen de la infección es desconocido. Las infecciones por *Giardia* asociadas con el acueducto, pueden ser prevenidas por el empleo de sistemas apropiados de filtración y tratamiento y con una buena protección de los sitios de colección y depósito.

Medidas tales como el lavado de las manos, la buena higiene personal, el uso de letrinas y de sistemas adecuados para el depósito de las excretas son recomendadas. Hay que tener en cuenta que en zonas endémicas, el papel de la transmisión persona a persona puede ser muy importante, y las medidas de control deben ir dirigidas a interrumpir este ciclo de transmisión.

La educación sanitaria que promueve la higiene personal, el suministro de agua potable segura y la efectiva deposición de excretas son muy importantes. La importancia de los animales reservorios no está demostrada del todo, sin embargo, existen fuertes evidencias al respecto.

CUADRO CLÍNICO

La infección en el hombre tiene un curso clínico variable, que va desde la infección asintomática, la mayoría de las veces, hasta la diarrea severa. Esto parece estar relacionado tanto con factores del huésped como del agente biológico. El período de incubación después de la ingestión de quistes es variable y puede ser tan corto como 1 ó 2 semanas, en general es de 3 a 25 días o más, con una mediana entre 7 y 10 días.

Los signos y síntomas de la enfermedad son difíciles de distinguir de los de otras enfermedades gastrointestinales. La infección no siempre produce diarrea, de hecho, otros síntomas digestivos como los dolores abdominales y los cólicos pueden ocurrir más frecuentemente que la diarrea.

Giardia es reconocida como una causa de rápida pérdida de peso, malabsorción de grasas y se puede presentar lo mismo en forma crónica, que aguda. Entre los síntomas digestivos más comunes están la diarrea, los cólicos o dolores abdominales, náuseas, meteorismo y disminución del apetito.

En los pacientes con hipogammaglobulinemia la enfermedad puede ser más grave, con tendencia marcada a la cronicidad y a la malabsorción. Esto es más evidente en las personas con deficiencias de IgA secretora. También se ha señalado la deficiencia subclínica de lactasa que puede llevar a una intolerancia de la lactosa, la que pudiera persistir aún, un tiempo después de la erradicación del parásito.

Algunas manifestaciones extraintestinales inusuales han sido descritas y se han involucrado mecanismos inmunoalérgicos para explicar su patogénesis, dentro de las cuales se señala la urticaria, la artritis reactiva, y hasta raros casos de bronquitis y retinitis alérgica. También se ha señalado, pero con baja frecuencia, la enfermedad biliar.

Este parasitismo se ha visto muy relacionado con trastornos del crecimiento y desarrollo en los niños.

DIAGNÓSTICO

El examen microscópico de las heces es el método más práctico y efectivo para su diagnóstico. Sin embargo, es importante la realización de exámenes seriados, pues la expulsión de los quistes con las heces puede ser intermitente, y llevar a falsos negativos. Además, el examen microscópico de las heces consume tiempo y requiere muchas veces de buena calificación y experiencia del personal que realiza el diagnóstico.

Los quistes y trofozoitos de *Giardia* se pueden observar en frotis húmedos directos o con coloraciones permanentes. En ocasiones, se ha descrito la presencia de quistes retraídos que pierden su estructura normal y toman una coloración anormalmente azulosa o grisácea hialina con la coloración de Lugol (Fig. 116. 2).

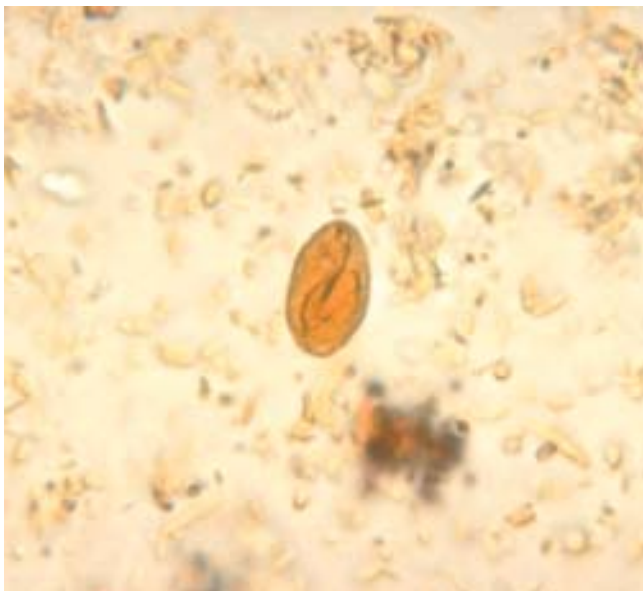


Fig. 116. 2. Quiste de *Giardia lamblia* teñido con coloración de Lugol y observado en un examen directo de las heces (aumento 400 X).

El empleo de métodos parasitológicos de concentración como el método de Ritchie (formol-éter/acetato de etilo) o el de Faust (sulfato de zinc) aumenta considerablemente la sensibilidad del examen parasitológico. En

casos de alta sospecha clínica, en los que los exámenes seriados sean negativos, se puede examinar el contenido duodenal por sondaje o intubación directa, por visualización endoscópica, por biopsias o por el empleo menos invasivo de la cápsula del Entero-Test® (Cuerda de Beal).

Algunos ensayos inmunoenzimáticos sobre fase sólida (ELISA) han sido desarrollados para la detección de antígenos de *Giardia* en heces, como el que emplea anticuerpos contra el antígeno GSA-65 de *G. lamblia*. Estos han demostrado una sensibilidad y especificidad comparable a los exámenes microscópicos de alta calidad, pero son más sencillos y consumen menos tiempo cuando un gran número de muestras tienen que ser analizadas. También se han lanzado al mercado juegos comerciales de diagnóstico por inmunocromatografía empleando tiras reactivas. Sin embargo, estos ensayos comerciales son caros, por lo que no se emplean de forma habitual ni en los países desarrollados.

TRATAMIENTO

Un buen número de tratamientos han sido empleados para los pacientes sintomáticos; los 5-nitroimidazoles son las drogas de elección. Algunos productos de este grupo tales como el ornidazol y el secnidazol se han empleado en dosis única, pero en países como Estados Unidos, algunos de estos fármacos no han sido aprobados aún.

Algunos compuestos antihelmínticos del grupo de los benzoimidazoles como el mebendazol, fueron ensayados con resultados prometedores al principio, pero los estudios posteriores demostraron una baja eficacia. Otros estudios preliminares demostraron una buena eficacia in vitro del antihelmíntico albendazol, sobre todo en ciclos de 5 días, pero ensayos clínicos posteriores y en nuestra propia experiencia su eficacia es inferior a la de las drogas anti-giardiasis clásicas. La quinacrina, que fue uno de los primeros fármacos efectivos para el tratamiento, se ha dejado de usar en algunos países por las reacciones secundarias que puede producir en determinados pacientes.

El tratamiento de los niños asintomáticos, es controversial, aunque generalmente se recomienda no tratarlos; en ciertas ocasiones se recomienda sobre la base de consideraciones de salud pública, como por ejemplo para controlar brotes de giardiasis en guarderías infantiles, cuando otras medidas preventivas no son efectivas, o para prevenir la infección en los convivientes con un alto riesgo de enfermedad severa.

En el cuadro 116.3 se reflejan los principales fármacos utilizados en el tratamiento de la giardiasis así como sus dosis más recomendadas en niños.

Cuadro 116.3. Fármacos y dosis empleados en la giardiosis

Fármaco	Dosis pediátrica
Metronidazol *	15 mg/kg. en 3 dosis/5 días
Clorhidrato de quinacrina	6 mg/kg en 3 dosis/5 días
Tinidazol	50 mg/kg una vez (máx. 2 g)
Furazolidona	6 mg/kg. 4 dosis/ 7-10 días
Paromomicina	25-30 mg/kg/día/7 días
Secnidazol	30 mg/kg/día en dosis única oral.
Albendazol	400 mg/día/5 días

* Fármaco de elección

Más recientemente, están en evaluación otros fármacos como los nitrotriazoles, y en este grupo ya ha sido registrada la nitazoxanida (Alinia®, Daxon®) para su uso en humanos en algunos países. Este fármaco ha sido utilizado con éxito en varios ensayos clínicos y fue aprobado en 2003 en Estados Unidos de Norteamérica por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA), para ser utilizado en niños con diarreas infectados con *Giardia* o *Cryptosporidium*.

Blastocystis hominis

Generalidades

Sobre este protozoo, se han desarrollado, una gran cantidad de investigaciones desde su primera descripción por *Brumpt* en 1912. En los momentos actuales aún con los adelantos tecnológicos que se han alcanzado persisten grandes controversias sobre su patogenicidad y muchos aspectos de su conocimiento no están suficientemente claros.

AGENTE CAUSAL

La clasificación taxonómica de *Blastocystis hominis* es aún controvertida. Este protozoo fue considerado previamente como una levadura o un hongo, posteriormente como una ameba. Recientemente se han desarrollado estudios moleculares, dirigidos especialmente para obtener información de la secuencia completa del gen de SSUrRNA de *B. hominis* por lo que ha sido colocado en un grupo informal, los estramenopilos. Los microorganismos de este grupo son considerados como un ensamble evolutivo heterogéneo de protistas unicelulares y protistas multicelulares los que incluyen las algas carmelitas, diatomeas, etc.

Entre las cuestiones ignoradas en esta parasitosis, es de destacar que todavía no se sabe si las especies que afectan al hombre son diferentes entre sí. Por otra parte, su ciclo vital, y su modo de transmisión no se han comprobado ni en forma experimental. No se ha podido asegurar aún que la infección por *Blastocystis* spp. sea una zoonosis, a pesar de ser común tanto en el hombre como en los animales.

Entre las razones que existieron para clasificar a *B. hominis* como una levadura están su apariencia centelleante en el examen directo, su talla es mayor a la del promedio de los protozoos, y que asume formas diversas en dependencia de la muestra, la división por fisión binaria es fácilmente reproducible y sus núcleos no son visibles al microscopio óptico en preparaciones no teñidas.

El paso más importante en su nueva clasificación taxonómica de *B. hominis* lo dieron *Zierdt* y *col*, cuando en 1976 hicieron la primera descripción de las características de protozoo que tenía este microorganismo, pues aunque existían características que lo incluían dentro de las levaduras, habían a su vez muchas otras, que lo unían a los protozoos. A medida que se continuó su estudio tanto en los cultivos fisiológicos como en su ultraestructura, se fue fortaleciendo la necesidad de este cambio en su clasificación. Hoy en día, basado en la diversidad de formas y tallas, su fisiología y algunos de sus modos de reproducción, este microorganismo es colocado en un nicho individual dentro de los protozoos.

PATOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

No se conoce con certeza si *B. hominis* es verdaderamente un patógeno o un comensal, o si solo es patógeno bajo circunstancias específicas. Existen numerosos reportes que sugieren que esta es la causa de la enfermedad, aunque también existen otros que afirman lo contrario. Es difícil eliminar las restantes causas infecciosas y no infecciosas, porque la patogenicidad de muchos organismos concomitantes también es incierta. No se han ejecutado estudios de casos-controles bien diseñados para examinar la patogenicidad de este microorganismo. Los resultados de las biopsias y endoscopias por lo general indican que *B. hominis* no invade la mucosa del colon, aunque el edema y la inflamación de la mucosa intestinal pueden estar presentes. En contraste con estos resultados un caso reportado recientemente describe ulceraciones en el colon determinadas por colonoscopia y biopsia, las cuales contenían células de *B. hominis* y estas además, se encontraron infiltrando la lámina propia superficial y los espacios glandulares, mostrando inflamación en el ciego, el colon transversal, y el recto del paciente, con abundantes células inflamatorias crónicas y eosinófilos. La endoscopia del tracto gastrointestinal superior mostró el epitelio normal. Este estudio eliminó la posibilidad de que otros parásitos patógenos, virus, o bacterias estuvieran presentes, así como toxinas de *Clostridium difficile*. No se encontraron otras causas no infecciosas que pudieran explicar los síntomas, solo *B. hominis* fue identificado en las heces y el material de biopsia asociado con el área inflamatoria.

Se ha planteado que este organismo es causa de reacciones alérgicas y que es la principal causa de inflamación no específica de la mucosa del colon, pero no se ha verificado.

Zockerman y *cols.* encontraron que la permeabilidad intestinal estaba deteriorada en los pacientes con blastocystosis, lo que contrasta con los resultados de infecciones entéricas por otros organismos infecciosos o por enfermedades intestinales en las cuales hay daño o inflamación significativa de la mucosa con aumento de la permeabilidad.

Ashford y *Atkinson*, sugieren que si el organismo es patógeno, solo una pequeña proporción de la población es susceptible, de tal manera que en algunos la inmunidad individual no tiene efecto. Otros plantean que la naturaleza autolimitada y la eliminación espontánea de algunas infecciones están dadas por la inmunidad protectora. En numerosos estudios se ha podido comprobar que los niños de mayor edad muestran menos síntomas que los más jóvenes, por lo que es subjetivo pensar que existe inmunidad inducida por infección previa.

Algunos autores han llegado a la conclusión que *B. hominis* es patógeno dado que con el empleo de la quimioterapia hay eliminación de organismos y reducción importante de los síntomas, no obstante, las drogas utilizadas, principalmente los 5-nitroimidazoles, actúan sobre un rango grande de protozoos y bacterias presentes en el tracto gastrointestinal, además, el cese espontáneo de los síntomas no se debe tomar como evidencia, porque se sabe que un gran número de diarreas de causa infecciosa son autolimitadas.

Numerosos reportes indican que la presencia y severidad de los síntomas dependen del número de estos microorganismos presente en las heces; pero este número puede variar en el curso de la infección y al igual que en *E. histolytica* y *G. lamblia*, la cantidad de organismos puede ser un marcador inadecuado de patogenicidad, un ejemplo evidente es el caso del portador asintomático.

La incapacidad para comprobar con certeza los postulados de Koch, la falta de un modelo animal experimental y la dificultad para excluir otras causas de síntomas han dejado indefinido el papel de *B. hominis* como agente causal de enfermedad en humanos. Hay que tener en cuenta que otros protozoos como *Cryptosporidium* spp., el cual fue considerado como un microorganismo no patógeno o de poca patogenicidad, es reconocido en la actualidad como responsable de la enfermedad principalmente en hospederos inmunocomprometidos, por lo tanto algunos autores plantean que sería prudente considerar a *B. hominis* como un patógeno potencial.

Se supone que este parásito se transmite por la vía fecal-oral de manera similar a otros protozoos intestinales, pero esto no se ha confirmado experimentalmente. Aunque la forma vacuolar es la más comúnmente encontrada en cultivos y es además la más usada para el diagnóstico, parece tener un potencial infectivo bajo, cuando es inoculada por vía oral a cobayos y ratas, pero se puede lograr un ligero incremento con la inoculación intratecal. Este pudiera estar dado por la destrucción de la forma vacuolar bajo la acción de los jugos gástricos. Esta forma es extremadamente sensible a las condiciones ambientales por lo tanto, es poco probable que este sea el estado infectivo natural.

La forma quística fue reportada como infectiva para ratas cuando se inocularon por vía oral, porque un gran número de células de *B. hominis* fueron detectadas al examen por microscopía óptica de una biopsia del ciego con una infección de 7 días de evolución. También se detectó un número menor en el intestino delgado. La pared celular de la forma quística es la que le brinda protección para resistir las condiciones que imperan en el estómago, por lo que parece que esta es la forma infectiva principal.

Se ha indicado la transmisión hídrica de *B. hominis*, principalmente a través de agua no tratada o con pobres condiciones higienicosanitarias, además se sugiere la transmisión alimentaria. Estos modos de transmisión no han sido probados, pero son consistentes con reportes asociados con viajes particularmente a países en vías de desarrollo y áreas donde existen malas condiciones higiénicas. Se ha reportado la transmisión en los miembros de una familia, entre niños con retraso mental atendidos en instituciones cerradas, en comunidades sin adecuadas condiciones higiénicas, y en niños procedentes de guarderías infantiles. También se plantea la posibilidad de la transmisión sexual, la que puede ocurrir entre homosexuales.

Garavelli y *Scaglione* sugieren que *B. hominis* es una zoonosis, lo que fue sustentado por el estudio de *Doyle* y *col.*, el que indicó que los pacientes con historia de exposición a animales caseros u otros tenían más probabilidad de enfermarse. Recientemente se ha planteado que las cucarachas pueden actuar como vectores.

Blastocystis spp. es un parásito común en un amplio rango de hospederos mamíferos, aves y reptiles, incluyendo animales domésticos, caseros u otros que están en contacto estrecho con el hombre. No se conoce bien, si los organismos aislados en estos hospederos no humanos son *B. hominis* u otra especie del mismo género, si estas especies tienen baja especificidad de

hospedero o si los organismos provenientes de animales son capaces de infectar al hombre. El gran número y rango de animales que se han visto infectados, pudiera indicar el vasto potencial de reservorios que existen para que el hombre se pueda infectar.

La prevalencia de la infección puede variar en dependencia del lugar, del tipo de población estudiada, de los métodos parasitológicos que se empleen así como el número de muestras que se examinen por paciente (Cuadro 116. 4). En Cuba se han encontrado tasas tan bajas como 0,3 % en La Palma, Pinar del Río en 1996, y tasas tan altas como 29,6 % en guarderías infantiles del municipio San Miguel del Padrón de Ciudad de La Habana en 1998.

Esta parasitosis no es identificada en muchas ocasiones por los laboratorios. En un estudio previo sobre el control de la calidad del diagnóstico parasitológico realizado en 77 laboratorios de Ciudad de La Habana durante 1993, se demostró que en 47 de ellos, no se identificaron estos microorganismos para 61,0 %. Otro estudio realizado en Perú en 1995, encontró 18 de 30 centros que fallaron en su reconocimiento en las muestras positivas enviadas para su correcta identificación (60,0 %). Finalmente, otra investigación realizada en la zona del Quindío, Colombia, durante 1998, mostró 28,6 % de fallas entre 14 laboratorios encuestados. Otro estudio realizado en Cuba, demostró que aunque este parasitismo es frecuente en pacientes cubanos con SIDA, su papel patogénico es aún incierto.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Según los estudios epidemiológicos, la infección asintomática parece ser la más común y son groseramente desestimadas, por lo que muchos autores consideran

solo un caso clínico cuando hay cinco o más organismos por campo de alto poder, o por campo con aceite de inmersión (400 ó 1 000 X). El número de reportes se ha incrementado de forma marcada en los últimos años.

Los síntomas comúnmente atribuidos a esta infección no son específicos e incluyen trastornos gastrointestinales como diarreas, dolor abdominal, cólicos o incomodidad y náuseas. En los casos agudos se han reportado diarrea acuosa profusa, pero parece ser que esta no es tan pronunciada en los casos crónicos. Otros síntomas son fatiga, anorexia y flatulencia. Se ha reportado casos con fiebre particularmente en la fase aguda aunque no ha sido notificada en otros estudios.

Es frecuente ver en estos pacientes la presencia de leucocitosis fecal, sangramiento rectal, hepatomegalia y esplenomegalia, reacciones alérgicas del tipo de las erupciones cutáneas y prurito.

Se ha reportado que la inflamación y el dolor articular pueden ser el resultado de la infección del líquido sinovial por este parásito. Otros plantean que puede existir eosinofilia en esta parasitosis, pero es muy ligera como sucede con muchos otros parásitos.

La existencia de un número importante de casos reportados sugieren que *B. hominis* puede ser el agente causal de una gran variedad de enfermedades incluyendo: enteritis, colitis, ileítis terminal, artritis y posiblemente colitis ulcerativa complicada. Este parásito se ha visto asociado con diabetes y leucemia, pero ninguna de estas asociaciones ha sido probada y se basa en el simple reporte de casos.

La presencia de *B. hominis* en las muestras de heces de pacientes con síntomas gastrointestinales no necesariamente indica que estos sean producidos por él, por lo tanto se deben investigar otras causas.

Cuadro 116.4. Tasas de infección por *Blastocystis hominis* encontradas en algunas encuestas cubanas.

Año	Población encuestada Procedencia	Infectados por <i>B. hominis</i>		
		Total	No.	(%)
1983	Isla de la Juventud	605	46	(7,6)
1987	Escolares de San Antonio de los Baños. Provincia Habana.	1 786	379	(21,2)
1988	Municipio del Segundo Frente Oriental. Santiago de Cuba.	1 176	96	(8,1)
1993	Guardería infantil en Plaza. Ciudad de La Habana.	116	10	(8,6)
1996	Escolares de La Lisa. Ciudad de La Habana.	184	16	(8,7)
1996	Municipio La Palma. Pinar del Río.	842	3	(0,3)
1998	Pacientes infectados por VIH, en Ciudad de La Habana	34	11	(32,3)
1998	Guardería infantil de San Miguel del Padrón. Ciudad de La Habana.	456	135	(29,6)
1998	Isla de la Juventud	1 200	226	(18,8)
1999	Hospital Pediátrico del Cerro. Ciudad de La Habana.	401	77	(19,2)

Es posible que solo ciertos estadios de vida de *B. hominis*, sean los responsables de los síntomas. Se ha señalado la posibilidad de que la inmunodepresión influya en la presencia o severidad de los síntomas, pero no hay nada concluyente. Lo cierto es que la infección por *B. hominis* con síntomas o sin ellos, se ha reportado en pacientes con compromisos inmunológicos tales como el SIDA, la diabetes descompensada, las leucemias, y en pacientes bajo terapia inmunosupresora.

La designación de enfermedad de Zierdt-Garavelli para esta infección aún no se acepta completamente, porque no ha quedado concluyentemente demostrado que este organismo sea el agente causal.

DIAGNÓSTICO

Solo los textos más recientes reportan a *B. hominis* como un protozoo potencialmente patógeno y brindan una descripción de su diagnóstico. El método más recomendado para el estudio de las muestras es el examen directo teñido con Lugol, algunos investigadores han usado la tinta china para resaltar la cápsula (Fig. 116. 3).

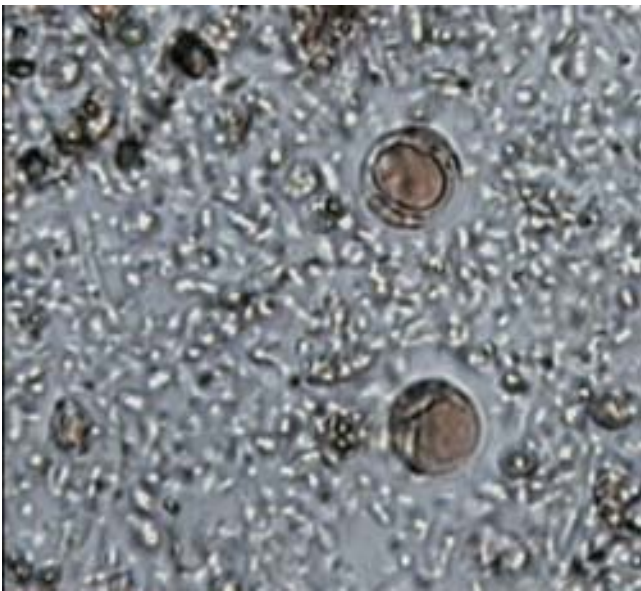


Fig. 116. 3. Se observan dos formas anulares de *Blastocystis hominis* en heces. Tinción de Lugol (aumento 400 X).

Las coloraciones permanentes como tricrómica, hematoxilina férrica, giemsa, y Wright también se recomiendan para el diagnóstico habitual. Con estas se reconocen fácilmente la forma vacuolada por su gran talla y su característica apariencia. Sin embargo, se ha reportado variabilidad en la coloración, sobre todo del cuerpo central cuando se usan estas tinciones.

B. hominis debe ser bien diferenciado de otras estructuras presentes en las heces como los leucocitos, *Cryptosporidium* spp., y los quistes de otros protozoos como *E. histolytica*, *E. hartmani* y *Endolimax nana*.

La morfología de este organismo puede ser alterada por las condiciones del medio o por tratamiento antes del examen. Es evidente que esta alteración es el resultado de los cambios osmóticos y del tiempo de almacenamiento de la muestra sin fijar.

La forma quística es un desafío para el diagnóstico, por la presencia de gran cantidad de inclusiones lipídicas y depósitos de glucógeno que pueden variar significativamente su color y por su pequeño tamaño (3 a 5 μ m).

Los métodos de concentración usados para otros protozoos parecen ser inconvenientes porque pueden causar ruptura de las formas vacuoladas y granulares de este organismo. Sin embargo, los métodos de sedimentación espontánea parecen ser apropiados para separar *B. hominis* de la materia fecal, pues en estos, los trofozoitos permanecen intactos después de ser concentrados, aunque tienen el inconveniente de consumir mucho tiempo.

No se recomienda el uso de frotis teñidos con Gram porque las células se pueden lisar, sobre todo las provenientes de cultivos. Para evitar esto es necesario protegerlas en un frotis grueso. Si se logra la coloración notaremos que el interior de estas es negativo en la tinción de Gram. La adición de agua destilada a la muestra trae como resultado la lisis de la forma vacuolar. Si se requieren lavados o diluciones durante la preparación de la muestra para el diagnóstico se recomienda la solución salina. Como en otros protozoos es necesario indicar exámenes seriados y en días alternos para detectar bajos niveles de infección.

Otros procedimientos diagnósticos. Para el diagnóstico de este organismo se han usado técnicas invasivas como la aspiración de fluido durante la endoscopia en intestino y ciego, la obtención de secreción duodenal por medio de la cápsula del Entero-Test® y el raspado de la mucosa del colon durante la colonoscopia.

El cultivo no parece tener ventaja sobre el examen directo porque es costoso, consume tiempo y requiere de personal entrenado, y solo es eficaz cuando hay infección masiva.

TRATAMIENTO

Muchos médicos consideran que el tratamiento de *B. hominis* está justificado solo cuando hay síntomas y no se evidencian otras causas. Otros criterios adicionales serían la presencia de un gran número de microorganismos en las heces (más de 4 parásitos por campo visto con un aumento de al menos, 40 X). Otros plantean que dada la naturaleza autolimitada de esta enfermedad posiblemente no se requiera intervención alguna

No se conoce qué cantidad de parásitos se requiere eliminar para que desaparezcan los síntomas, ni qué

cantidad de estos pueden ser tolerados. La quimioterapia se considera eficaz cuando existe ausencia del parásito o su disminución en las muestras subsecuentes, o un alivio de los síntomas.

Los primeros tratamientos para *B. hominis* fueron los mismos que para *E. histolytica* consistentes en purgantes salinos seguidos por un enema, además se indicaba por vía oral grandes dosis de ácido clorhídrico diluido y alguno de los derivados arsenicales. Estos compuestos demostraron vitalidad para eliminar la infección. El iodoquinol y la emetina se han usados por varios autores. Esta última ha demostrado ser una droga exitosa. En algunos países como Estados Unidos de Norteamérica y Japón se ha abandonado el uso del iodoquinol debido a una epidemia de enfermedad neurológica que se produjo en Japón después de la Segunda Guerra Mundial, por su uso indiscriminado.

Según pruebas in vitro, realizadas con diez drogas antiparasitarias usadas, seis demostraron que eran efectivas contra *B. hominis*, en orden de efectividad fueron: emetina, metronidazol, iodoquinol, furazolidona, sulfisoxazole-trimetropim, y pentamidina. Sin embargo, algunas drogas como la diloxanida y la paramomicina no tuvieron el efecto deseado.

Aunque existe un número significativo de fallas al tratamiento con metronidazol y sulfisoxazol-trimetropim, si el paciente tolera bien el metronidazol (que es la droga de elección) se debe incrementar la dosis sin pasar de los 2 g diarios por 5 días. Con este esquema de dosis altas se obtienen mejores resultados de curación, pero hay que tener en cuenta que la intolerancia a las dosis elevadas es un problema frecuente. El iodoquinol ha sido administrado a razón de 3 veces al día por 10 días.

Muchos individuos que parecen estar afectados por una blastocystosis crónica presentan infecciones refractarias al metronidazol y otras drogas, en este caso la dihidroemetina está indicada como droga alternativa. Esta droga debe usarse siempre con el paciente ingresado por la gran cantidad de efectos secundarios que produce. La tetraciclina puede ser administrada para eliminar bacterias que son un soporte esencial para la sobrevivencia del *B. hominis*, pero no se recomienda en niños.

Otras estrategias que deben ser consideradas serían el manejo dietético del paciente infectado, el que parece ser efectivo en muchos casos por la reducción de los síntomas y el número de parásitos. *Kain* y *col*. escogieron seis pacientes con parasitosis ligera y le administraron una dieta rica en fibra y libre de lactosa, lo que dio el resultado de su mejoramiento clínico, una proporción mayor a la lograda con el metronidazol, sin embargo, es posible que *B. hominis* no fuera la causa

de los síntomas en los pacientes que mejoraron, y por otra parte, la muestra bajo estudio fue muy pequeña.

Las evaluaciones concluyentes del manejo dietético en esta infección no han sido ejecutadas, algunos autores sugieren que las condiciones que alteran el intestino traen como consecuencia cambios en los niveles de nutrientes, potencial redox reducido o cambios en la flora bacteriana y estos pueden favorecer el crecimiento del parásito, en estos casos los cambios dietéticos que reparen estas alteraciones pueden ser beneficiosos para el paciente.

Balantidium coli

Generalidades

Este parásito fue descubierto por *Malmsten* en 1857, en las heces disintéricas de dos pacientes y pronto fue observado por *Leuckart* en 1861, y por *Stein* en 1862, quien lo transfirió al género *Balantidium*, creado por *Claparede* y *Lachmann* en 1858 para el ciliado descubierto en el intestino de la rana. Este protozoo es común en el intestino del cerdo en los climas tropicales y templados y en varias especies de monos en los climas cálidos.

EPIDEMIOLOGÍA Y PREVENCIÓN

La balantidiosis es una enfermedad zoonótica del intestino grueso que se presenta al nivel mundial, aunque con una mayor frecuencia en regiones tropicales y subtropicales. Esta parasitosis es encontrada con muy poca frecuencia en el hombre. El reservorio primario es el cerdo, pero las infecciones pueden ocurrir en otros animales y en primates no humanos.

La infección puede ser transmitida por ingestión de agua contaminada con excretas humanas o de cerdos, o por contacto directo con las heces de cerdos u otros animales reservorios. En los lugares donde los cerdos son protegidos dentro de las viviendas, o tienen acceso al agua de consumo, el riesgo de transmisión se incrementa notablemente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones son asintomáticas; sin embargo, la infección aguda se puede presentar con náuseas, vómitos, dolor o cólicos abdominales y diarrea sanguinolenta o mucosa. Es decir, que puede producir un cuadro de colitis, disentería o tiflitis. Se ha reportado diseminación hasta el hígado, nódulos linfáticos mesentéricos, y pleura en algunos casos. La disentería recuerda a la amebiana y posiblemente sea subdiagnosticada. La enfermedad clínica ha sido asociada con malnutrición.

Este protozoo ciliado puede llegar a producir infiltración apendicular, con formación de abscesos. En

otras ocasiones, puede causar ulceraciones e invasión bacteriana secundaria. La enfermedad fulminante puede ocurrir en malnutridos o en otros pacientes debilitados. Al ser la balantidiosis una enfermedad rara en nuestro medio, no es reportada como una causa frecuente de apendicitis parasitaria.

DIAGNÓSTICO

Los trofozoitos ciliados se observan con movimientos activos en las heces. Y los quistes se observan además, en las muestras preservadas y concentradas (Fig. 116. 4).

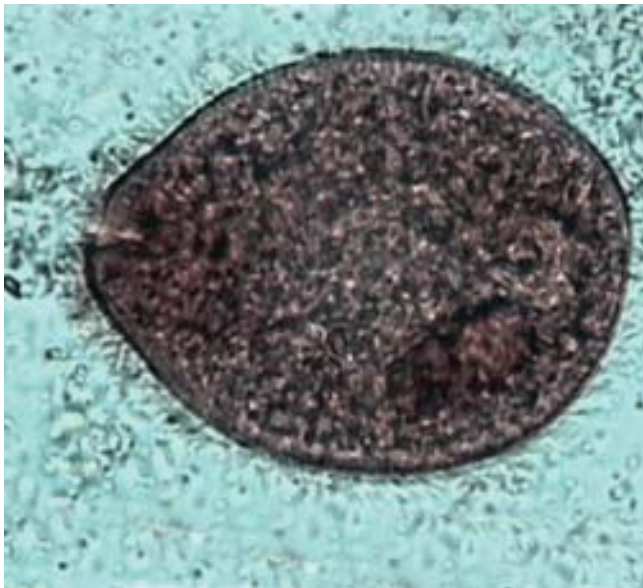


Fig. 116. 4. Trofozoito de *Balantidium coli* en las heces.

TRATAMIENTO

La tetraciclina en una dosis de 500 mg 4 v/día/10 días es efectiva. Sin embargo, en niños donde la tetraciclina está contraindicada, la paramomicina o aminosidina se pueden usar como fármacos alternativos. Otras drogas alternativas que se han empleado son los derivados yodados como la yodohidroxiquinoleína (Yodoquin®), y el metronidazol (Cuadro 116. 4).

Cuadro 116. 4. Principales fármacos empleados contra la balantidiosis.

Droga	Dosis pediátrica
Tetraciclina	40 mg/kg./día oral c/6h/10 días. En niños > 7 años. Hasta 2 g.
Metronidazol	35-50 mg/kg./día oral c/8h /5 días.
Yodohidroxiquinoleína	40 mg/kg./día (máx. 2g) oral c/8h /20 días.
Paramomicina	30 mg/kg./día oral c/8h /7-10 días.

Cryptosporidium

Breve descripción

La cryptosporidiosis es una infección parasitaria de importancia en medicina humana y veterinaria. Afecta principalmente las células epiteliales de las vías gastrointestinales, sin embargo, en pacientes con inmunocompromiso, puede afectar vías biliares y respiratorias de humanos. Se han descrito más de 45 especies en mamíferos, aves, peces y reptiles. Son frecuentes las infecciones asintomáticas y constituyen una fuente de infección para otros hospederos.

CAUSA

La cryptosporidiosis es la infección por protozoos coccidios del género *Cryptosporidium*.

PATOGENIA

Aunque algunas de estas infecciones pueden ser asintomáticas, en los pacientes afectados el síntoma principal y característico es la diarrea. Por eso, gran parte de los procesos patogénicos que explicaremos están relacionados con el substrato anatomopatológico y fisiológico de este síntoma. Aunque la enfermedad en humanos está localizada primariamente en el yeyuno, en pacientes inmunocomprometidos la infección puede extenderse y encontrarse en el epitelio del tracto gastrointestinal y respiratorio, desde la faringe, los senos paranasales hasta los pulmones y el recto.

Los mecanismos por los cuales *Cryptosporidium* causa diarrea no son del todo bien conocidos. Los estudios histológicos han mostrado desde atrofia hasta aplanamiento de las microvellosidades; también se ha descrito inflamación de la lámina propia, caracterizada por infiltración de células plasmáticas, linfocitos, y macrófagos (Fig.116.5). Estos hallazgos son inespecíficos y pueden ocurrir con el resto de los coccidios y otras infecciones intestinales.

Los mecanismos de absorción están alterados, por lo que pueden provocar diarrea osmótica. La diarrea voluminosa ocurre en muchos pacientes infectados con *Cryptosporidium* y *Cyclospora*, lo que ha llevado a sugerir que la producción de adenosil monofosfato cíclico (AMPc) está aumentado en las células epiteliales de la región proximal del intestino delgado con hipersecreción consecuente de fluidos y electrolitos. Algunos autores han pensado que este mecanismo pudiera ser estimulado por una enterotoxina del parásito similar a la del cólera.

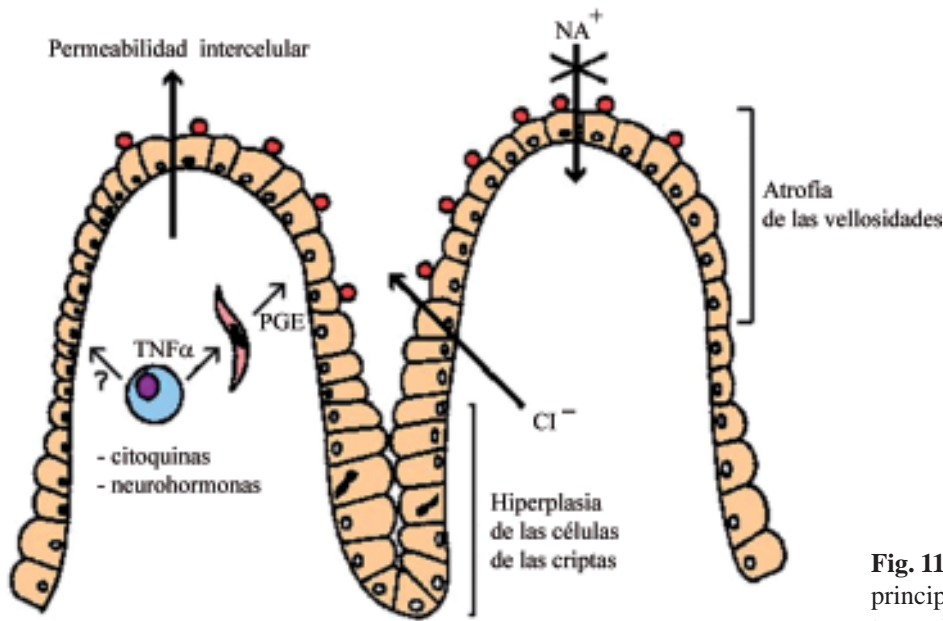


Fig. 116. 5. Esquema donde se explican los principales mecanismos patogénicos descritos en la cryptosporidiosis intestinal.

Muchos de los eventos fisiopatológicos en la infección por *Cryptosporidium* se conocen por el estudio experimental in vitro de la mucosa del cerdo, que es uno de los modelos más empleados para este fin. Entre los principales cambios observados están el aumento de la permeabilidad paracelular y la hiperplasia de las células de las criptas, la disminución en la absorción de sodio, un aumento en la secreción de cloruros y la muerte de células al nivel de las microvellosidades intestinales. El interferon gamma, los linfocitos CD4+, y la IgA secretora parecen ser factores importantes para el control de la infección por el hospedero. La IL-12 previene o disminuye la infección, tanto en animales inmunocompetentes como inmunocomprometidos.

Las tinciones de hematoxilina y eosina demuestran, en la observación microscópica, que las formas intracelulares de *Cryptosporidium* descansan inmediatamente por debajo de la membrana celular del huésped, pero en una posición extracelular o extracitoplasmática. En cambio, las formas intracelulares de *Cyclospora e Isospora* se localizan en la profundidad del epitelio vellosito.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque por mucho tiempo se consideró a *C. parvum* como la especie más frecuentemente detectada en humanos, se conocen reportes bien demostrados de infecciones en pacientes inmunocomprometidos e inmunocompetentes por otras especies de animales como *C. meleagridis*, *C. felis* y *C. canis*. Por otra parte, los numerosos estudios genéticos desarrollados en los últimos años habían demostrado que existían dos genotipos de la especie *C. parvum*; el genotipo 1 o genotipo humano, que se transmite de hombre a hombre y es responsable de la transmisión antroponótica; mientras que el genotipo 2 o bovino, es responsable de la transmisión

del ganado, principalmente vacuno, al hombre, es decir del ciclo de transmisión zoonótico. Estudios más recientes (a partir de 2003) consideran el genotipo humano como una especie diferente, por lo que se ha propuesto el nombre de *C. hominis* para este último.

De las 14 especies válidas de *Cryptosporidium*, al menos 7 han sido encontradas como agentes infecciosos en humanos, de ellas 6 son de mamíferos y una de aves (pavos) (Cuadro 116.6). El problema principal es que la identificación de especies se realiza solo por técnicas de biología molecular, que son propias de la investigación y no están disponibles en los laboratorios de salud pública.

Cuadro 116. 6. Especies válidas de *Cryptosporidium*.

Mamíferos	<ul style="list-style-type: none"> • <i>C. muris</i>* • <i>C. wrairi</i> • <i>C. parvum</i>* • <i>C. andersoni</i> • <i>C. canis</i>* • <i>C. hominis</i>* • <i>C. felis</i>* • <i>C. suis</i>*
Aves	<ul style="list-style-type: none"> • <i>C. meleagridis</i>* • <i>C. baileyi</i> • <i>C. galli</i>
Reptiles	<ul style="list-style-type: none"> • <i>C. serpentis</i> • <i>C. saurophilum</i>
Peces	<ul style="list-style-type: none"> • <i>C. molnari</i>

* Especies que afectan al hombre.

Los ooquistes, que constituyen las formas infectantes, aparecen en las heces desde el comienzo de los síntomas, infectan inmediatamente después de ser excretados. Estos continúan siendo excretados varias semanas después de desaparecer las manifestaciones clínicas; fuera del cuerpo, en un medio húmedo, pueden conservar su infecciosidad entre 2 y 6 meses.

Esta infección se ha identificado en más de 50 países. En países del Tercer Mundo la prevalencia es más alta y puede variar entre 3 y 20 %, en dependencia de la región y de los grupos de riesgo. En países desarrollados como Estados Unidos de Norteamérica y en algunos países europeos, la infección puede fluctuar entre 1 y 4,5 %. Sin embargo, en Estados Unidos se han reportado brotes de transmisión hídrica: En Milwaukee, Wisconsin, ocurrió el brote más grande que recoge la historia al afectar unas 403 mil personas en 1993, mediante una contaminación del acueducto de la ciudad.

En diferentes estudios realizados en Cuba, se ha encontrado la infección entre 3 y 8 % de los niños ingresados con diarreas. En un estudio reciente en un hospital pediátrico de Ciudad de La Habana, se encontró que el parásito afectaba al 11 % de los niños ingresados con diarreas, la mayoría con diarrea persistente o crónica, y con menos de 1 año de edad. Estas variaciones de los resultados pueden ser dependientes de los métodos parasitológicos empleados, de la cantidad de muestras de heces tomadas por cada paciente y de la época del año en que se realice el estudio.

Los esfuerzos de la salud pública para controlar la infección por *Cryptosporidium* han aumentado en los últimos tiempos. En la actualidad, se ha visto muy asociado a diarrea en pacientes inmunocomprometidos por el SIDA, y es considerado uno de los agentes patógenos en la diarrea persistente de la infancia.

Además de la vía de transmisión hídrica se ha invocado la transmisión de focos en piscinas contaminadas, en brotes de transmisión alimentaria por verduras mal lavadas, y se ha preconizado el papel de la transmisión persona a persona en instituciones cerradas como las guarderías infantiles. La educación sanitaria al promover la higiene personal, el suministro de agua potable segura y la efectiva deposición de excretas, propone medidas muy importantes. La importancia de los animales reservorios se ha postulado, por lo que se considera una enfermedad con un fuerte potencial zoonótico.

CUADRO CLÍNICO

Aunque las infecciones pueden ser asintomáticas, en los casos sintomáticos la manifestación principal es la diarrea, que puede ser profusa y acuosa; en ocasiones, puede estar precedida de anorexia y vómitos en los niños,

y no es sanguinolenta. La diarrea se acompaña en ocasiones de cólicos abdominales. Con menor frecuencia hay malestar general, fiebre y anorexia. Los síntomas pueden aparecer y desaparecer, pero muestran remisión antes de los 30 días en casi todas las personas inmunológicamente sanas. Las personas inmunodeficientes, especialmente los pacientes con SIDA, posiblemente no eliminen el parásito y la enfermedad siga un curso duradero y fulminante. Los síntomas de colecistitis pueden aparecer en las infecciones de las vías biliares, pero no se ha dilucidado la relación entre las infecciones de las vías respiratorias y el cuadro clínico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realizará cuando se detecten los ooquistes del parásito en las heces. Los medios habituales para el diagnóstico parasitológico no son apropiados. En el caso que se sospeche este parasitismo sería conveniente indicarle al laboratorio para que se utilicen los procedimientos adecuados para su diagnóstico. Los métodos de concentración del formol-éter (Ritchie) y de flotación con sacarosa (Sheather) pueden ser muy útiles para concentrar los ooquistes de las heces antes de realizarle la tinción de Ziehl-Neelsen modificada, la que constituye la "regla de oro" para el diagnóstico de este coccidio (Fig. 116. 6).

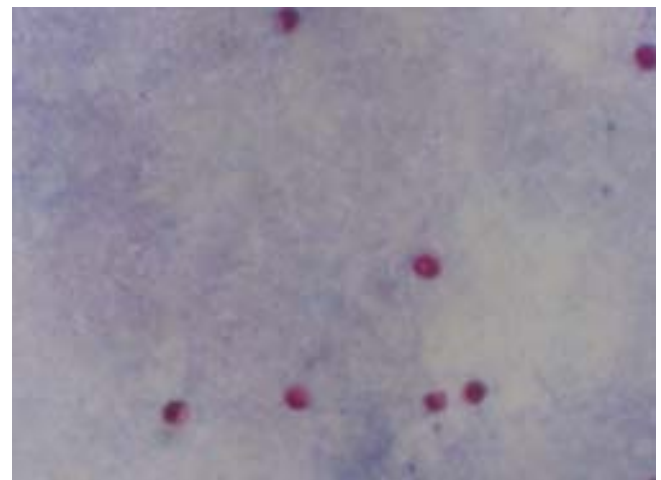


Fig. 116. 6. Se observan varios ooquistes de *Cryptosporidium* teñidos de color rojo con la coloración de Ziehl Neelsen modificada (aumento 400 X).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la deshidratación y de las alteraciones del equilibrio hidromineral es importante y estos tipos de medidas terapéuticas no son indicadas generalmente en pacientes inmunocompetentes donde la infección suele ser autolimitada. Hasta el momento, no existe un tratamiento eficaz contra esta coccidiosis. Sin embargo, en los pacientes inmunodeprimidos se recomiendan

ciertas opciones terapéuticas, algunas de las cuales están siendo objeto de amplios ensayos clínicos multicéntricos. Dentro de estos fármacos están la paramomicina o aminosidina y algunas drogas del grupo de los macrólidos, como la azitromicina.

Dentro de los fármacos que han sido aprobados más recientemente, se destaca en el grupo de los nitrotriazoles, la nitazoxanida (Alinia®, Daxon®), la que ha sido registrada para su uso en humanos solo en algunos países. Para el tratamiento con nitazoxanida, la dosis recomendada es de 500 mg 2v/día en adultos, para los niños de 4 a 11 años de edad es de 200 mg/2v/día, y en niños de 1 a 3 años de edad es de 100 mg/2v/día. Otros autores recomiendan la dosis pediátrica de 7,5 mg/kg 2v/día/3 días. Para los adultos se fabrican tabletas de 500 mg, y para los niños la presentación líquida que contiene 100 mg del fármaco por cada 5 mL de la suspensión. En todos los casos la duración del tratamiento es de 3 días.

Cyclospora cayetanensis

Introducción

La extensión de las coloraciones acidorresistentes en los inicios de los 80 para detectar *Cryptosporidium* spp. en muestras fecales, determinó las bases para el reconocimiento de este parásito.

Entre 1986 y 1993 se reportaron 9 casos de diarreas en más de 200 niños con trastornos inmunológicos o no, asociados con un microorganismo que semejaba grandes ooquistes de *Cryptosporidium*. Estudios realizados al microscopio electrónico en 1990 pusieron en evidencia que estos organismos contenían organelas fotosintéticas similares a las algas verde azules; por tal motivo Long y cols. plantearon que se trataba de una cianobacteria similar a *Chlorella* sp. Además, otros autores lo habían reconocido como un cuerpo parecido a una coccidia, un alga verdeazulosa, una espora fúngica, una especie de *Blastocystis* o un ooquiste parecido a *Cryptosporidium muris*.

En 1993, Ortega y cols. indujeron con éxito la esporulación de *Cyclospora*, y demostraron que cuando está maduro el ooquiste tiene dos esporoquistes, en cada uno de los cuales se encierran dos esporozoitos y así quedó claro que este era el estadio ooquistico de un parásito coccidio, del género *Cyclospora*. En aquel trabajo, se realizó el estudio al microscopio electrónico del esporozoito de *Cyclospora* que reveló un núcleo rodeado por membrana y micronemas características del *phylum apicomplexa*, lo que brindó una evidencia adicional de que se trataba de un coccidio. Con el uso del

análisis filogenético molecular Relman se confirmó que *Cyclospora* es un coccidio relacionado con *Eimeria* sp. y posiblemente mucho más con *Isoospora* sp.

Es curioso que el primer reporte humano de infección por *Cyclospora* (lo que pasó inadvertido hasta 1993) se produjo en Papua, Nueva Guinea en 1979, antes de que las técnicas de tinción ácida se hicieran populares y mucho antes del advenimiento del análisis filogenético molecular. En aquel momento, Ashford detalló las características morfológicas de un organismo similar a una coccidia que se encontraba en las heces de dos niños y un adulto. Las muestras se examinaron al microscopio de campo claro y el organismo observado semejaba a *Isoospora* sp.

Al igual que *Cryptosporidium*, *Cyclospora* no es un microorganismo nuevo, aunque su patogenicidad se puso de manifiesto en fecha relativamente reciente. En 1870, Eimer descubrió unos microorganismos que habitaban en el intestino de los topos, a los cuales llamó *Cyclospora*, y en 1881, Schneider creó el género del mismo nombre. A mediados de 1902, Schaudinn reportó el primer estudio sobre su ciclo de vida, en el cual quedó demostrado que *C. caryolitica* se desarrolla en el epitelio intestinal de los topos, y produce enteritis severa en ellos. *Cyclospora* sp. ha sido subsecuentemente aislada del intestino de serpientes, insectívoros y roedores. El género *Cyclospora* pertenece a la subclase *coccidia*, *phylum apicomplexa*. Así que este género está relacionado con las otras cuatro *coccidias* que son patógenas para el hombre: *Cryptosporidium*, *Isoospora*, *Toxoplasma* y *Sarcocystis*. El nombre de especie fue propuesto por Ynes Ortega y se deriva de la universidad "Cayetano Heredia" en Lima, Perú, donde fueron realizados los primeros estudios que llevaron a la identificación correcta de este parásito. Aún no se ha determinado claramente si existe otra especie de este género que afecte al hombre, ni las fases de su ciclo de vida. Trabajos recientes han descrito en primates tales como mono verde (*Cercopithecus aethiops*), monos colobus (*Colobus guereza*) y monos babuinos (*Papio anubis*) las especies *C. cercopitheci*, *C. colobi*, y *C. papionis* respectivamente; las que son morfológicamente indistinguibles de *C. cayetanensis* y donde se han empleado técnicas de biología molecular para su clasificación de especie.

EPIDEMIOLOGÍA

Cyclospora tiene una amplia distribución mundial, ha sido identificada en residentes que han viajado a países en vías de desarrollo, en inmunocompetentes que no han viajado, y en pacientes con SIDA, que incluyen diferentes regiones geográficas como Norteamérica,

América Central, Sudamérica, y las islas del Caribe, Europa Oriental, India, Sudáfrica y el sudoeste de Asia. La mayoría de las fuentes de conocimiento sobre la epidemiología de *Cyclospora* sp. proviene en primer lugar de Nepal, Haití y Perú porque el parasitismo al parecer se ha presentado endémico en estos países, lo que ha permitido desarrollar allí los estudios más amplios.

Aunque la cyclosporidiosis parece ser común en algunos países, aún no se disponen de registros confiables. Este subdiagnóstico posiblemente se deba a uno de los factores siguientes:

- Muchos de los médicos nunca han oído hablar de este parásito.
- Muchos laboratorios clínicos no incluyen en sus análisis de rutina la búsqueda de este parásito.
- La excreción de ooquistes en las heces es intermitente, y las técnicas de tinción ácidas no son todo lo sensibles que se requiere.

La transmisión directa de persona a persona o de animal a persona no ha sido bien demostrada y tampoco ha sido identificado el reservorio animal de esta coccidiosis en la naturaleza, ni al nivel de laboratorio.

Aunque los detalles del ciclo de vida en el hospedero humano aún no han sido bien caracterizados en *Cyclospora*, esta recuerda a *Isospora* dado que sus ooquistes no están esporulados cuando se excretan y necesitan un tiempo en el medio externo para que ocurra su maduración. En el laboratorio, la esporulación se produce entre 5 y 11 días después de incubarse en agua destilada o dicromato de potasio al 2,5 % a una temperatura entre 25 y 32 °C.

Los estudios realizados en niños cubanos con diarreas han demostrado que su duración con *cyclosporiosis* es menor que en los infectados con *Cryptosporidium*; además afecta preferentemente a niños de todas las edades mientras que *Cryptosporidium* afecta más a los lactantes.

CUADRO CLÍNICO

El período de incubación de la infección por *cyclospora* está en el rango de los 2 a 11 días, aunque se ha dicho que la *cyclosporiosis* es indistinguible de la *cryptosporidiosis* y la *isosporidiosis*. Los clínicos deben saber que la diarrea puede no ser el signo fundamental o incluso no estar presente.

Los síntomas asociados más importantes son la fatiga profunda, indigestión o dolor quemante en epigastrio, náuseas, retortijones de estómago, pérdida de

peso y vómitos. La diarrea es acuosa, con recaídas que siguen un patrón cíclico, algunas veces alternando con estreñimiento.

Por lo general, se produce malestar general y fiebre de pocos grados el primer día, aunque esta enfermedad es autolimitada, con hasta 4 semanas de duración como promedio en algunos estudios, puede prolongarse por más tiempo.

Puede existir retardo en el diagnóstico (el cual requiere examen de las heces) cuando los síntomas del tracto gastrointestinal superior o los síntomas de fatiga estén predominando sobre las diarreas. Se ha reportado en un número reducido de pacientes absorción anormal de la D-xilosa durante la infección con *cyclospora*.

Dentro de los inmunocomprometidos la infección ha ocurrido en individuos infectados con el VIH, la enfermedad clínica en estos pacientes debida a este microorganismo al igual que por *Cryptosporidium* es muy severa y se presenta con una alta frecuencia que puede ser atenuada con una terapia supresora prolongada.

En un reporte *Sifuentes - Osorio* y cols. brindan una evidencia indirecta de infección del aparato biliar por *cyclospora* en dos pacientes con SIDA., lo que recordó el ciclo de vida de *C. talpae* en el hígado y conductos biliares del topo, indicando claramente el tropismo de este parásito por estos tejidos.

DIAGNÓSTICO

Es prudente pensar en el diagnóstico ante la presencia de diarreas prolongadas de causa dudosa, durante el verano en pacientes con SIDA y en personas que regresan del trópico con epigastralgias y vómitos.

Al examen directo con el microscopio óptico se observa como una esfera no refráctil de 8 a 10 micras de diámetro que contiene numerosos glóbulos refringentes agrupados dentro de la membrana. Al igual que los ooquistes de *cryptosporidium* e *isospora*, los de *cyclospora* son ácidos resistentes y por tanto pueden ser vistos si se usa una de las técnicas de tinción ácida (Ziehl Nielsen, o Kinyoun). Los ooquistes tienen una coloración variable que va desde un rojo oscuro con aspecto espumoso o rosado, y/o no teñidos, que se presentan como un cristal arrugado en este tipo de tinción. A pesar de esta característica, el ooquiste de *cyclospora* se puede confundir con el de *cryptosporidium*, si su diámetro no es medido con un micrómetro ocular (Figs. 116.7 y 116.8).

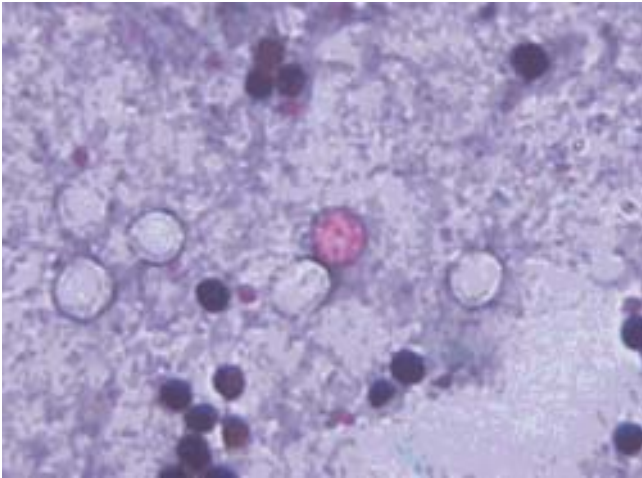


Fig. 116. 7. En esta preparación se observan dos ooquistes de *Cyclospora* al examen directo de las heces de un niño infectado (aumento 400 X).

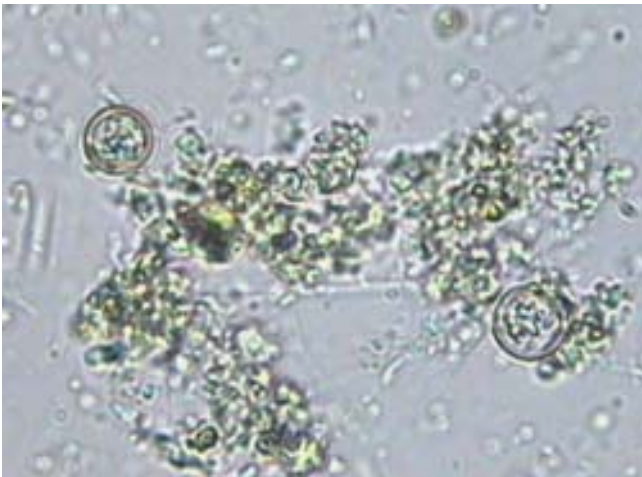


Fig. 116. 8. En este frotis teñido con la técnica de Ziehl-Neelsen modificada se observa un ooquiste de *Cyclospora* de color rosado y otros que simulan esferas blancas. Además se observan ooquistes de *Cryptosporidium* más pequeños de color más oscuro (aumento 400 X).

El ooquiste de *Cyclospora* es autofluorescente y se presenta como un círculo azul-neón cuando es examinado al microscopio de luz ultravioleta, con filtro de excitación ajustado a 365 nm; propiedad que va declinando con el tiempo.

TRATAMIENTO

La droga de elección es el trimetropín-sulfametoxazol (TMP-SMZ). En los adultos y adolescentes se usa una dosis de TMP 160 mg, SMX 800 mg/2v/día/7 a 10 días. En los niños más pequeños se recomienda TMP 5 mg/kg, SMX 25 mg/kg/2v/día/10 días. Si el paciente está inmucomprometido se debe seguir con una profilaxis secundaria con TMP-SMZ pero solo 3 veces por

semana. En casos de alergia o intolerancia al TMP-SMZ se ha ensayado la ciprofloxacina con buenos resultados, pero hasta ahora solo en adultos.

Isospora belli

Introducción

La isosporiosis humana es causada por el protozoo coccidio *Isospora belli*. La infección es adquirida por la ingestión de la forma infectante, los ooquistes, a través del agua o los alimentos contaminados con las heces de humanos infectados. Las áreas endémicas para *Isospora belli* incluyen amplias zonas de países tropicales del Tercer Mundo, y es frecuentemente detectada en pacientes con enfermedad avanzada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El diagnóstico se hace al emplear la coloración de Ziehl-Neelsen modificada de las heces, y puede ser mejorado por el examen del contenido duodenal o la biopsia intestinal. Los pacientes habitualmente responden a la terapia con fuertes dosis de trimetropim-sulfametoaxol (TMP-SMX) o sulfadoxina-pirimetamina.

EPIDEMIOLOGÍA

Los humanos son el único huésped conocido para *I. belli*. No se conocen reservorios zoonóticos de esta parasitosis, por lo que no se considera posible la transmisión de animales al hombre. Aunque no existen reportes de infección nosocomial, el conocimiento de los mecanismos de transmisión sugieren que pueda ocurrir. La frecuencia de infección asintomática es desconocida. Las infecciones son más comunes en los climas tropicales y subtropicales del planeta o en áreas con malas condiciones sanitarias.

I. belli, es un parásito coccidio relacionado filogenéticamente con *Toxoplasma*, *Cryptosporidium* y *Sarcocystis*, y fue una causa de enfermedad humana poco reportada antes de la epidemia del VIH. En pacientes con infección avanzada por el VIH puede causar diarrea debilitante con malnutrición y malabsorción intestinal. Se ha visto que en estos pacientes el antecedente de una neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP), actualmente conocido como *Pneumocystis jirovecii* fue negativamente asociado con isosporiasis, lo que probablemente se deba a la prevención de la isosporiosis primaria o una expresión latente de la isosporiosis por la profilaxis para la PCP con TMP-SMX.

La transmisión persona a persona ha sido sugerida. Sin embargo, otras evidencias no lo confirman, sobre todo si se tiene en cuenta que los ooquistes de *I. belli* a

diferencia de otros coccidios como los de *Cryptosporidium* son liberados habitualmente en forma no esporulada, por lo que requieren al menos 48h en el medio ambiente para que esporulen y se transformen en infectivos. Lo más probable es que la contaminación fecal de alimentos, agua o el ambiente, sea el origen habitual de la transmisión, aunque se requieren de más estudios epidemiológicos para precisar estos mecanismos.

MICROBIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Los ooquistes esporulados de isospora cuando son ingeridos, liberan esporozoitos que van a producir ciclos asexuales en el tracto intestinal. Las tinciones de hematoxilina y eosina demuestran, en la observación microscópica, formas intracelulares de isospora que se ubican en la profundidad del epitelio veloso, mientras que las formas intracelulares de *Cryptosporidium* descansen inmediatamente por debajo de la membrana celular del huésped y parecen estar en una posición extracelular. El ciclo sexual también ocurre en el hospedero humano y culmina cuando los ooquistes no esporulados son eliminados en la luz del intestino para ser expulsados al exterior con las heces. La microscopía electrónica revela todas las fases del ciclo sexual y asexual dentro del enterocito.

Los estudios por microscopía óptica y electrónica han revelado alteraciones de la mucosa, que incluyen acortamiento de las microvellosidades e infiltración de eosinófilos en la lámina propia especialmente en el intestino delgado. La arquitectura de las vellosidades puede retornar a la normalidad después del tratamiento. Con frecuencia, se describe malabsorción en estos pacientes y la eliminación de leucocitos. Las diarreas van a ser de tipo alto y generalmente no se localizan ni leucocitos ni hematíes en las heces de estos pacientes. Aunque en individuos inmunocompetentes pueden encontrarse cristales de Charcot Leyden asociados a la eosinofilia que puede verse en estos pacientes.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En muchas ocasiones, las características clínicas de la isosporiosis son indistinguibles de la infección por *Cryptosporidium*. Los síntomas incluyen dolor abdominal a tipo cólico, diarrea acuosa profusa de hasta 8 ó 10 deposiciones por día, con pérdida de peso que puede ser marcada en algunos casos, debilidad, anorexia y ocasionalmente fiebre, pero de baja intensidad. En individuos inmunocompetentes la enfermedad resuelve espontáneamente en varias semanas; pero en pacientes inmunocomprometidos puede progresar hacia la deshidratación, malnutrición y caquexia si no se trata adecuadamente. La infección puede involucrar páncreas y el árbol biliar en pacientes con SIDA. En otros pacientes se ha descrito invasión intrainestinal del hígado, bazo y nódulos

linfáticos, mesentéricos y mediastinales, aunque esto aparentemente es poco frecuente.

DIAGNÓSTICO

Los ooquistes de *Isospora* pueden ser fácilmente distinguidos de los de otros coccidios como *Cryptosporidium* y *Cyclospora*, por su gran tamaño (entre 25 y 30 μm) y su forma elíptica. Al ser los ooquistes algo refringentes en sus bordes, resultan en ocasiones imperceptibles para el microscopista no experimentado en su diagnóstico, por lo que se recomiendan tinciones como la de Ziehl-Neelsen modificada. También puede ser útil para su diagnóstico el empleo de métodos de concentración por flotación (sacarosa) o centrifugación (formol-éter). Como los ooquistes no se tiñen bien con Lugol o eosina son mejores vistos con iluminación reducida como estructuras ovales oblongadas que miden alrededor de 30 μm de largo y 15 μm de ancho. En ocasiones puede ser particularmente útil para el diagnóstico el uso de la cápsula de Entero test o la aspiración duodenal. La biopsia del epitelio veloso, especialmente en el intestino delgado, es conveniente para el diagnóstico aunque es un método invasivo (Fig. 116. 9).



Fig. 116. 9. La flecha señala un ooquiste de *Isospora belli* observado en un paciente con síndrome de malabsorción crónico (aumento 400 X).

TRATAMIENTO

El trimetopim-sulfametozaxol (TMP-SMX) y la sulfadoxina-pirimetamina son los fármacos de elección para el tratamiento de esta infección. El TMP-SMX se usa a la dosis de 50 mg/kg dividido en 4 subdosis durante 10 días; seguido por TMP-SMX 25 mg/kg dividido en 2 subdosis por 3 semanas. En los pacientes infectados con el VIH con alergia a las sulfonamidas, el tratamiento con pirimetamina seguido por administración

profiláctica del mismo fármaco a dosis menores ha sido efectivo. La profilaxis con antimicrobianos para prevenir enfermedad recurrente puede ser indicada en pacientes infectados con el VIH. También se ha reportado la ciprofloxacina como efectiva en un ciclo de 7 días.

Microsporidia

Los microsporidia son pequeños parásitos intracelulares obligados, formadores de esporas, que se encuentran en diferentes órganos tales como el intestino, hígado, riñones, córnea, cerebro, nervios, y en músculos de una amplia variedad de animales domésticos y salvajes. En 1857, *Nägeli* identificó por primera vez este agente parasitario en gusanos de seda y lo llamó *Nosema bombycis*, a partir de entonces los microsporidia han sido reconocidos como causa de diarreas en varios grupos de animales: insectos, peces, roedores, conejos y monos; y aunque es raro en humanos, se ha reportado en forma creciente en pacientes inmunodeprimidos. El primer caso en humanos fue reportado en 1959, pero en dicho artículo no se identifica plenamente el parásito; seguido de otros 8 casos, aparentemente no infectados con el VIH. Hasta el momento se han descrito más de 80 géneros y alrededor de 1 200 especies en la naturaleza que afectan tanto a vertebrados como a invertebrados.

Las principales especies de este grupo que se han reportado y que causan infecciones en humanos son *Enterocytozoon bienewisi* y *Encephalitozoon intestinalis*. Ambas especies se han encontrado con una distribución cosmopolita, principalmente en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con diarrea crónica, aunque también se han visto en personas inmunocompetentes con diarrea aguda autolimitada. *Encephalitozoon cuniculi* y *Encephalitozoon hellem* han sido diagnosticados con menor frecuencia en pacientes inmunocomprometidos, produciendo enfermedad local (ocular) o infecciones diseminadas. Otras especies de microsporidios menos frecuentemente encontrados incluyen a *Vittaforma corneae* (conocido como *Nosema corneum*), *Pleistophora ronneafiei*, *Trachipleistophora* spp., y *Brachiola* spp. Además, *V. corneae*, *Trachipleistophora hominis*, *Brachiola algerae*, *Nosema ocularum*, *Microsporidium ceylonensis*, y *Microsporidium africanum* han sido descritos en casos aislados como agentes de infecciones oculares en personas inmunocompetentes.

La microsporidiosis es reconocida como una causa de enfermedad gastrointestinal, renal, sinusitis, y queratitis en pacientes con SIDA, algunos géneros están asociados con enfermedad diseminada. Los microsporidios no han sido suficientemente estudiados como agentes de enfermedad debido a su pequeño ta-

maño, sus limitadas propiedades tintoriales, al poco daño inflamatorio que provocan, y a lo difíciles que son de diagnosticar en ausencia de la microscopía electrónica u otras técnicas muy especializadas y costosas. Desde el advenimiento de la epidemia del SIDA, las investigaciones se han incrementado notablemente, lo que ha llevado a la identificación de nuevas especies y a la reclasificación de algunas ya conocidas. La microsporidiosis debe ser considerada en los pacientes con SIDA que presentan diarrea crónica, sinusitis, queratitis, o fallo renal. En los últimos años se han reportado además, casos de microsporidiosis intestinal en pacientes inmunocompetentes.

EPIDEMIOLOGÍA

Tanto los vertebrados como los invertebrados pueden servir como reservorios de la infección en dependencia del género. Por ejemplo, *Encephalitozoon* infecta a las aves y los mamíferos; *Nosema* infecta insectos. Se piensa que el modo de transmisión de la enfermedad sea a través de la ingestión de esporas después de su liberación desde el aparato gastrointestinal o en la orina de los animales infectados. Los estudios serológicos sugieren que los anticuerpos contra *E. cuniculi* están ampliamente diseminados en animales y humanos, y son más frecuentemente encontrados en personas que han viajado a los trópicos.

La prevalencia reportada de microsporidiosis en pacientes con SIDA en una población escogida por presentar síntomas gastrointestinales fue de 39 %. La infección por *E. bienewisi* en pacientes con SIDA puede ser tan común como la de *Cryptosporidium* como una causa de diarrea en este tipo de pacientes. *E. intestinalis*, anteriormente llamado *Septata intestinalis*, también causa enteritis severa en pacientes con SIDA y puede diseminarse al riñón. Además la microsporidiosis se ha detectado en personas con inmunosupresión severa, no SIDA.

MICROBIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Los microsporidios se multiplican en el citoplasma de las células huésped. Al menos cinco géneros principales (*Vittaforma*, *Nosema*, *Enterocytozoon*, *Encephalitozoon*, y *Pleistophora*) han sido asociados con enfermedad humana. Nuevos géneros que causan enfermedad han sido identificados o renombrados. Los miembros de los diferentes géneros presentan relaciones estructurales variables y complejas con el citoplasma de la célula huésped. Todos son finalmente liberados dentro de una célula a partir de una espora eyectada por un largo túbulo polar enrollado, una característica típica de los microsporidios. Los esquizontes (merontes), los esporontes, los esporoblastos y las esporas se desarrollan dentro de la célula huésped.

La infección por *E. bienewsi* del epitelio intestinal está confinada en los enterocitos, cubriendo las vellosidades, especialmente aquellos que están en su borde, y está asociado con atrofia de estas, procesos de degeneración celular, necrosis y decamación. El yeyuno parece ser el sitio preferido de la infección, el duodeno es menos frecuentemente infectado, y el intestino grueso es relativamente respetado. *E. intestinalis* causa diarrea severa y una enteritis granulomatosa tubulointersticial, que se puede diseminar hasta los pulmones y los senos perinasales. La infección por *E. cuniculi* puede involucrar a los riñones y el SNC en un amplio rango de mamíferos, incluyendo los humanos.

Los microsporidios parásitos pueden no producir una respuesta inflamatoria en los tejidos, especialmente en pacientes inmunocomprometidos, o puede provocar una inflamación granulomatosa moderada con un infiltrado de células mononucleares. No se conoce si en los pacientes inmunocomprometidos, la microsporidiosis resulte de la activación de una infección latente.

Aunque durante mucho tiempo los microsporidios fueron considerados como un filo único dentro de los protozoos, hoy en día, tras los adelantos de la biología molecular, se consideran estos eucariontes como hongos, cercanos al filo zigomicetes (*Zygomycota*), lo que pudiera traer implicaciones para el descubrimiento de nuevas estrategias terapéuticas.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Aunque la microsporidiosis es reportada en pacientes inmunocompetentes, la enfermedad causada por estos microorganismos es mucho más común en el huésped inmunocomprometido. La infección del epitelio intestinal con *E. bienewsi* o *E. intestinalis* es la manifestación más común de la microsporidiosis en pacientes con SIDA. Se ha encontrado a *E. bienewsi* como la causa de diarrea no explicada en 27 al 30 % de los pacientes infectados con el VIH. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad incluyen síndrome de desgaste, diarrea crónica, y colangiopatía, y son indistinguibles de las manifestaciones de la isosporiosis y la cryptosporidiosis en pacientes con SIDA. Las heces diarreicas son acuosas y no se acompañan de sangre o fiebre. Las pruebas ordinarias de laboratorio son normales, con hipocaliemia e hipomagnesemia ocasional. La malabsorción de carbohidratos y grasas está presente. *E. bienewsi* ha sido identificado en líquido de lavado broncoalveolar y en la biopsia pulmonar transbronquial de un paciente con SIDA, con diarrea crónica, tos, disnea y el hallazgo en los rayos X de tórax de un infiltrado pulmonar y derrame pleural. Las especies de microsporidium pueden ser encontradas en lesiones

cavitarias pulmonares de pacientes con SIDA, infectados con *Rhodococcus equi* y en secreciones respiratorias o en muestras de biopsia pulmonar. El hallazgo de microsporidio en los pulmones usualmente representa colonización; sin embargo, no se conoce si estos son una causa importante de enfermedad clínica pulmonar. *E. intestinalis* está asociado con hematuria, falla renal, cistitis, y perforación intestinal. *E. intestinalis* y *E. cuniculi* y otros microsporidios menos descritos pueden diseminarse y causar síntomas del SNC. Las anomalías pancreáticas, las colangitis relacionadas con el SIDA, y las sinusitis/otitis en pacientes con inmunosupresión avanzada por el VIH, pueden ser debidas a *Cryptosporidium* o a especies de *Microsporidium*. *Pleistophora* y *Trachipleistophora* han sido reportadas en músculo esquelético. Dos tipos de infección ocular por microsporidios han sido reportadas en pacientes con SIDA; el primer tipo de infección corneal puede ser provocada por organismos del género *Vittaforma corneae*, que ha sido descrita después de traumas y es también vista en pacientes inmunocompetentes, además, puede producir perforación corneal y ceguera. El segundo tipo de infección ocular es la queratoconjuntivitis, vista sobre todo en pacientes con SIDA, es causada por *E. hellem*, el cual puede también diseminarse.

DIAGNÓSTICO

Las esporas de *Encephalitozoon* son grampositivas y algunas son acidorresistentes, pero las esporas de otros géneros se pueden teñir de forma inesperada con esas coloraciones. *E. bienewsi* puede ser identificado por el microscopio óptico en muestras de biopsia intestinal cuando este material se tiñe con azul de metileno-azure-azul II, fuchina básica, hematoxilina y eosina, azul de toluidina, cromotrope 2R, coloración tricrómica modificada, y las tinciones de Warthin-Starry o Brown-Brenn.

Algunos grupos han reportado éxitos con el uso de muestras de heces teñidas con giemsa para el diagnóstico de la diarrea por *E. bienewsi*. Las esporas teñidas con giemsa en las heces son ovales, con el citoplasma teñido ligeramente de un color azul-grisáceo y el núcleo se tiñe de color púrpura intenso. En las tinciones tricrómicas modificadas, la pared de la espora se tiñe de rojo-rosado brillante. Las técnicas fluorescentes utilizan colorantes que tiñen la quitina produciendo fluorescencia, dentro de estos, están el fungifluor, el calcofluor white, y el fungiquil A; todos estos métodos son sensibles y rápidos para detectar las esporas de microsporidios en las heces, en fluido intestinal, en frotis de biopsia, y en muestras de tejidos. Las tinciones fluorescentes (el fluorocromo uvitex 2B y las tinciones de fluorocromos de quitina) también se han reportado muy útiles para

detectar los microsporidios en las muestras de heces. Una tinción que combina las bondades de la de Ziehl Neelsen y la tricrómica modificada ha sido empleada para el diagnóstico de los microsporidios y *Cryptosporidium*, teniendo como ventaja que es capaz de detectar ambos parásitos al mismo tiempo. La microscopía electrónica es requerida para la detección del filamento polar que lo identifica como miembro del *phylum Microsporidia* y para el diagnóstico de especie. La infección ocular puede ser sospechada sobre la base de raspado corneal y puede ser confirmada por el microscopio electrónico (Fig. 116. 10).

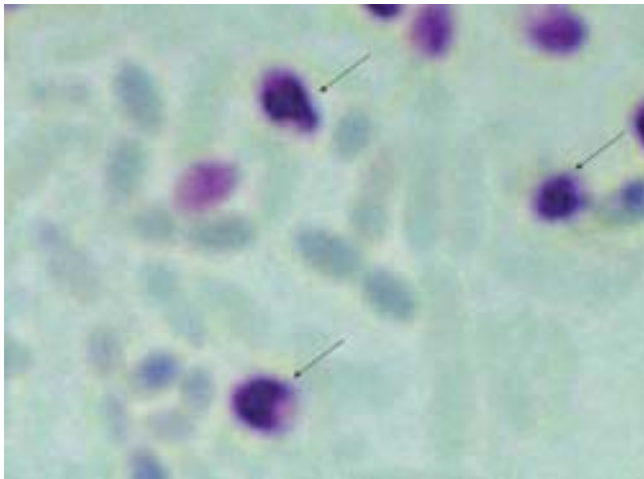


Fig. 116. 10. Las flechas señalan tres esporas de microsporidios teñidas con coloración tricrómica modificada (aumento 1 200 X).

Las pruebas genéticas específicas para *E. cuniculi*, *E. hellem*, *E. intestinalis*, *E. bienewisi*, y *Nosema* han sido desarrolladas. El cultivo in vitro de *E. bienewisi*, *E. intestinalis*, *V. corneae*, y *T. hominis* ha sido logrado. Ni la RCP (reacción en cadena de la polimerasa), ni el cultivo están disponibles aún para el diagnóstico en otros centros, que no sean los de investigación con alta especialización. El desarrollo de técnicas de cultivo será crucial para probar nuevos fármacos contra estos microorganismos en el futuro. El diagnóstico por RCP parece ser superior a las técnicas fluorescentes para el diagnóstico de especie y puede permitir una terapéutica apropiada sin técnicas invasivas de biopsia.

TRATAMIENTO

El albendazol puede ser útil para el tratamiento de *E. intestinalis*, pero su efecto es bastante variable para *E. bienewisi*, sin embargo, en esta última especie se ha reportado el uso satisfactorio de fumagillin por vía oral en adultos. La terapéutica para la microsporidiosis tiene que ser continua, debido a que las recaídas pueden ser comunes en pacientes que han respondido al albendazol cuando el tratamiento es detenido. No existen resultados

disponibles de ensayos clínicos controlados, pero se ha empleado con resultados prometedores en infecciones diseminadas por las especies *E. hellem*, *E. cuniculi*, *E. intestinalis*, *Pleistophora* sp., *Trachipleistophora* sp. y *Brachiola vesicularum*. El albendazol es un inhibidor de la polimerización de la tubulina y está químicamente relacionado con otras drogas del grupo de los benzoimidazólicos. El albendazol ha sido asociado con colitis pseudomembranosa mediada por *C. difficile* en un paciente con SIDA sometido a tratamiento para microsporidiosis. Los conteos de glóbulos blancos necesitan ser monitoreados en personas VIH positivas tratadas con albendazol, debido a que en pacientes que han recibido cursos largos de tratamiento por una infección con formas larvarias de *Echinococcus* se han notado severas pancitopenias.

Se ha reportado que la talidomida, un inhibidor del $TNF\alpha$, puede ser útil en la terapéutica sintomática de la diarrea por *E. bienewisi* que no responda al albendazol. La diarrea crónica de la microsporidiosis puede ser sintomáticamente mejorada con una dieta donde se suministren triglicéridos de cadena media. La terapia con octreotide (sandostatin) ha mejorado mucho la sintomatología en algunos pacientes con diarreas en gran intensidad, mientras que la terapia antirretroviral altamente activa puede llevar a una respuesta clínica y microbiológica en los pacientes con diarreas infectados por el VIH.

Las lesiones oculares debidas a *E. hellem* han respondido bien al tratamiento con gotas oftálmicas de fumagillin, sin embargo, para las lesiones producidas por *V. corneae*, esta terapia tópica no es efectiva y a veces se requiere realizar una queratoplastia. Hasta ahora no han sido publicados ensayos controlados para el tratamiento de la microsporidiosis con resultados suficientemente satisfactorios.

Trypanosoma cruzi

Breve descripción de la tripanosomosis

La tripanosomosis americana fue reportada por primera vez en 1909 por *Carlos Chagas*. Este investigador descubrió la enfermedad en el estado brasileño de Minas Gerais y describió magistralmente los hechos etiológicos, clínicos, epidemiológicos y parasitológicos que le concierne. Es por eso que con toda justicia la tripanosomosis americana tiene como epónimo enfermedad de Chagas. Su agente causal es *Trypanosoma cruzi*. Es una infección zoonótica transmitida al humano y a animales domésticos y salvajes por insectos hematófagos conocidos como triatomíneos. Se localiza principalmente en zonas rurales y es uno de los fundamentales problemas de salud de América del Sur. La importancia de la enfermedad

radica en su alta prevalencia, tratamiento costoso e ineficaz en la etapa crónica de la enfermedad, grandes pérdidas económicas por incapacidad para trabajar y muerte repentina de personas aparentemente sanas.

AGENTE CAUSAL

Es producida por *Trypanosoma cruzi*, protozoo flagelado del cual se han aislado diversas cepas que varían ampliamente en su preferencia por huésped, distribución geográfica, virulencia y tropismo por diferentes tipos de tejidos. Se diferencian bioquímicamente mediante estudios isoenzimáticos que por sus características moleculares conforman zimodemos. Podrán diferenciarse además, por anticuerpos específicos y tipo de restricción del ADN donde se han identificado diversas secuencias de ADN en el cinetoplasto. La interpretación genética de los zimogramas de este parásito ha demostrado que posee una gran variabilidad genética. Falta, sin embargo, una clara delimitación de estos diferentes tipos y su posible correlación con síndromes clínicos diversos. Existen tres formas morfológicamente distintas: la infectante, constituida por tripomastigotes sanguíneos o metacíclicos; los epimastigotes, fundamentalmente en el insecto y en el medio de cultivo, y los amastigotes, intracelularmente.

Este último es redondeado u oval, mide aproximadamente de 1,5 a 4 micras con cinetoplasto en forma de bastoncito o bien esférico y se multiplica por división binaria. Forma nidos en el interior de las células, similares morfológicamente a los de las formas amastigotas del género *Leishmania* por lo que se les llama nidos leishmanoides. El epimastigote posee un tamaño un poco menor que el tripomastigote, aspecto fusiforme y flagelos anteriores al núcleo. El tripomastigote es alargado, fusiforme y su tamaño es alrededor de 20 micras de longitud; con un núcleo grande cerca de la parte central. A lo largo de su cuerpo tiene una membrana ondulante bordeada por un flagelo que se inicia en el cinetoplasto y sale del parásito por su extremo anterior. El cinetoplasto contiene el 20 % del ADN total del parásito, presente en su mitocondria localizada en la región subterminal de la parte posterior del protozoo. El tamaño notoriamente grande de este permite diferenciarlo del resto de las especies de tripanosomas.

EPIDEMIOLOGÍA

Esta enfermedad es una infección zoonótica y afecta tanto a animales domésticos y salvajes como al hombre. Es una tripanosomosis del continente americano, con casos humanos desde el sur de Estados Unidos (Texas) hasta la provincia de Chubut, Tierra del Fuego y

Patagonia, en Argentina. La presencia de insectos vectores y de animales domésticos y salvajes que sirven de reservorios es un poco más amplia, llegando hasta Maryland en Estados Unidos. En cualquiera de estas localizaciones lo hace en forma de manchas bien delimitadas dentro de un mismo país.

Se estima que en las regiones endémicas de México, América Central y América del Sur están infectados entre 18 y 20 millones de personas, de ellos aproximadamente el 33 % pueden desarrollar enfermedad crónica. Es la causa principal de cardiopatía en zonas endémicas, causando el 25 % de todas las muertes en el grupo de 25 a 44 años de edad. Los países más afectados son Argentina, Brasil, Chile, Uruguay, Venezuela, Colombia, Bolivia y Ecuador; en los que el área endémica sobrepasa el 40 % de su territorio. Se estima que 65 millones de individuos están expuestos al riesgo de adquirir la infección en todo el continente americano. Los megasíndromes se observan con mayor frecuencia en la región central de Brasil; se han informado casos en países de América del Sur y en el sur del Amazonas. Se ha reportado relación en la incidencia de carcinoma de esófago y los pacientes que desarrollan megaesófago provocado por enfermedad de Chagas. La incidencia de la infección es de un millón de casos por año y la mortalidad de 45 000 individuos anualmente.

La enfermedad de Chagas es transmitida por un insecto hematófago nocturno de gran tamaño que pertenece al orden *Hemiptera* y corresponde a tres géneros de la familia *Reduviidae* conocidos generalmente como reduvidos o triatomíneos. Los géneros transmisores de la enfermedad son: *Rhodnius*, *Triatoma* y *Panstrongylus*. Las especies vectores varían en los diferentes países, donde son conocidos popularmente con diversos nombres según la región como: chinches besadores, vinchucas, pitos, barbeiros, chipos, entre otros. Estos insectos suelen habitar en las grietas de las casas rurales construidas de barro y vegetación de donde salen de noche a realizar su alimentación hematófaga de la que el hombre es víctima.

Las vías de transmisión pueden ser el insecto transmisor infectado (hospedero intermediario activo), la transfusión de sangre contaminada, o a través de la placenta. Otros mecanismos de transmisión menos frecuentes son los trasplantes de órganos procedentes de donantes parasitados, los accidentes de laboratorio, por lactancia materna o por vía oral (ingestión de carne semicruda o sangre de animales parasitados y de bebidas contaminadas con materia fecal de triatóminos). Estudios realizados han evidenciado la presencia de canibalismo y transmisión directa de *T. cruzi* entre los triatomíneos lo que juega también un papel importante en la transmisión de la infección chagásica. Las chinches pueden contraer

la infección además, absorbiendo las deyecciones infectadas de otras chinches. El reservorio lo constituyen los humanos y más de 150 especies de animales domésticos y salvajes que incluyen perros, gatos, roedores, marsupiales, quirópteros, carnívoros, primates, entre otros.

CICLO DE VIDA

Los vectores se infectan al chupar la sangre del hombre o mamíferos (reservorios) con tripomastigotes sanguíneos circulantes. Pueden hacerlo en el estadio de larva, ninfa o imago. La digestión de sangre por los triatomíneos es un proceso relativamente lento, por el cual es que se tornan infectantes, en un período de 10 a 30 días posterior a la picadura del huésped infectado. Permanecen así durante toda su vida, que es de un año aproximadamente, aunque puede llegar a dos años. Los parásitos pueden sobrevivir durante varios días después de la muerte de la chinche. En el intestino de los insectos se transforman en epimastigotes, en el recto del insecto sufren otra transformación a tripomastigotes metacíclicos (infectantes para el huésped vertebrado) a través de su movimiento por el tracto digestivo y son eliminados con el líquido de las heces de la chinche. La defecación de la chinche se produce en el momento de la picadura, mientras se alimenta, o muy poco después. Esto ocurre habitualmente de noche y ocasiona prurito.

El hombre picado en el transcurso del sueño se autoinfecta al transportar inconscientemente con los dedos las deyecciones parasitadas del insecto hasta la mucosa bucal, nasal y ocular a través de las cuales penetran los parásitos, sin necesidad de tener excoriaciones, o hasta heridas de la piel o el propio sitio de la picadura que también puede ser contaminado. Una vez en el huésped vertebrado entra a las células susceptibles en las cuales se liberan del flagelo y de la membrana ondulante, forman amastigotes replicándose intracelularmente como tales de una manera muy activa y constituyen racimos (nidios leishmanoides) que llevan a la rotura celular. Los amastigotes son liberados a la circulación, se alargan, forman flagelos y se convierten en tripomastigotes. Estos entran a otras células para repetir el ciclo o son ingeridos por el insecto vector.

Esta etapa descrita coincide con la fase aguda de la enfermedad y es la que asegura la transmisión de la enfermedad por la elevada parasitemia, pues el vector toma el parásito de la sangre durante sus comidas. La aparición de los parásitos en la sangre ocurre aproximadamente después de 7 a 14 días de la infección (período prepatente). Todos los tejidos pueden ser invadidos, pero los más afectados son aquellos ricos en células del sistema reticuloendotelial, teniendo predilección por los macrófagos

en primer lugar, y le siguen en orden de frecuencia el tejido muscular cardíaco, muscular estriado, músculo liso y menos frecuentemente por tejido nervioso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se describen dos formas clínicas de la enfermedad de Chagas, la aguda y la crónica, con una etapa indeterminada entre ambas; y la forma congénita de la infección. Esta entidad se caracteriza generalmente por cursar en forma asintomática y presentar manifestaciones clínicas en solo parte de los pacientes, en la etapa aguda. En cualquiera de sus períodos causa un amplio espectro clínico que va desde formas donde la enfermedad está aparentemente ausente, hasta manifestaciones severas que pueden conducir a la muerte. El período de incubación de la enfermedad es de 5 a 14 días después de la picadura, en caso de transfusión sanguínea será entre 30 y 40 días.

- Período agudo

Esta fase de la enfermedad pasa inadvertida la mayoría de las veces. Se detecta poco a cualquier edad, pero es en los niños menores de 10 años donde principalmente se realiza el diagnóstico y puede durar hasta 3 meses. Durante ella existen gran cantidad de parásitos en los tejidos y en la sangre. Puede ser asintomática, presentar síntomas leves o poco característicos; manifestar síntomas provocados por cualquier entidad febril de otra causa, desarrollar un cuadro grave que conduzca a la muerte del paciente o presentar signos y síntomas dependientes del sitio de entrada de la infección. Es por ello que algunos autores clasifican la etapa aguda con puerta de entrada aparente y sin ella. Dentro de los síntomas generales se encuentran: fiebre, cefalea, anorexia, mialgia, laxitud, vómitos, diarreas, palpitaciones, nerviosismo, artralgia, quebrantamiento general, linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, edema, entre otras. Por el contrario, si la enfermedad se manifiesta con signos de puerta de entrada, estos dependerán del lugar de penetración de la infección que pueden localizarse en cualquier parte del cuerpo, en particular en regiones descubiertas. Su localización más frecuente es al nivel ocular y se conoce como signo de Mazza-Romaña o complejo oftalmoganglionar; se manifiesta con edema bpalpebral unilateral o bilateral de tono púrpura, indoloro y duradero, acompañado de edema facial, conjuntivitis, queratitis y dacriocistitis. Este complejo se acompaña de linfadenopatía satélite preauricular o regionales unilaterales o bilaterales. Los ganglios más comprometidos generalmente son los preauriculares, parotidianos, esternocleidomastoideos y submaxilares. Otra localización frecuente del signo de puerta de entrada es al nivel cutáneo si el patógeno entra a

través de la piel y se constituye una lesión denominada chagoma de inoculación que es producida en el mismo sitio de entrada del parásito. Son formaciones nodulares subcutáneas de consistencia dura, frías o de calor local ligeramente elevado, que no supuran, pero que pueden ulcerarse, indoloras y pequeñas. Puede adoptar diferentes aspectos (chagoma forunculoide, erisipelatoide, eritema nodoso o pústula carbunselosa, etc), acompañado generalmente de linfadenopatía satélite conformando el complejo cutaneoganglionar que evoluciona espontáneamente. Las adenopatías persisten durante largo tiempo, pero el signo de Mazza-Romaña y el chagoma pueden desaparecer en aproximadamente 2 meses. Al signo de puerta de entrada le continúa la adenopatía satélite, posteriormente la regional y en el período de diseminación, la generalizada, estas son de tamaño variable, duras e indoloras. Esta etapa de diseminación se acompaña también de síntomas generales. A partir de los ganglios linfáticos se produce invasión a otros órganos como: bazo, hígado, médula ósea y corazón. Posteriormente se encuentra hepatoesplenomegalia y más tarde anemia discreta. En la fase aguda ocurren, en algunas ocasiones, miocarditis aguda acompañada de anormalidades radiológicas y electrocardiográficas (taquicardia sinusal, prolongación del intervalo P-R y Q-T, cambios de la onda T, bajo voltaje del complejo QRS, entre otros) y cuadros neurológicos como meningoencefalitis. Las complicaciones que se producen generalmente en los niños y que pueden llevar a la muerte son miocarditis y meningoencefalitis. Gran parte de las muertes se deben también a insuficiencia cardíaca. La fase aguda se resuelve en 2 meses aproximadamente, para volverse asintomáticos y entrar en la etapa indeterminada en su mayoría o pasar a la fase crónica. Una parte se mantienen asintomáticos indefinidamente y otros entran en una forma subaguda admitida por algunos autores que se caracteriza por: taquicardia, linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia.

- Período latente o indeterminado

Se inicia de 8 a 10 semanas después de la fase aguda. Puede durar meses, incluso años antes de manifestarse la enfermedad crónica, con un promedio entre 10 y 20 años; aunque alrededor del 25 % permanece indefinidamente en esta etapa. Se caracteriza por seropositividad en pacientes asintomáticos con estudios electrocardiográficos y radiológicos aparentemente normales. El daño a los diferentes aparatos o sistemas se detecta al ser estudiados adecuadamente por pruebas de mayor sensibilidad como electrocardiograma del haz de His, cámara gamma,

electrocardiograma previa administración de ajmalina, ecocardiografía, hemodinamia y electromanometría esofágica. La biopsia de músculo puede mostrar miositis. Estos métodos sofisticados permiten determinar compromiso orgánico en parte de pacientes aún subclínicos.

- Período crónico

Posteriormente a los sucesos anteriormente descritos un porcentaje de pacientes entran en el período crónico en el cual pueden adoptar diversas formas:

Forma cardíaca. Las manifestaciones cardíacas dependerán de las lesiones del corazón (localización y extensión de los infiltrados inflamatorios). Las manifestaciones cardíacas se limitan generalmente a cambios electrocardiográficos, con el inicio de los síntomas la enfermedad se vuelve progresiva. Pueden ocurrir dos formas clínicas: la muerte súbita sin haber desarrollado insuficiencia cardíaca congestiva o la enfermedad progresa hasta el desarrollo de esta. En el primer caso son frecuentes las palpitaciones, mareos, diarreas, dolor precordial leve, síncope, pérdida del conocimiento y edema. La cardiomegalia es a predominio ventricular izquierdo que incluye a veces aneurisma apical y alteraciones electrocardiográficas diversas, desde contracciones prematuras hasta taquicardias ventriculares de carrera corta, bloqueo auriculoventricular y un síndrome similar al de Stokes Adams. Si se llega a la insuficiencia cardíaca congestiva, se observan las manifestaciones clínicas propias de este síndrome dependiendo de la localización de las lesiones, si son a predominio derecho o izquierdo. Se han establecido cuatro períodos de la cardiopatía chagásica:

- Inicial: sin evidencias clínicas, radiológicas o electrocardiográficas.
- Con sintomatología discreta y alteraciones del electrocardiograma.
- Con sintomatología marcada, cardiomegalia moderada y signos en el electrocardiograma como bloqueo de rama derecha, hemibloqueo, extrasístoles de más de 5/min y zonas inactivas.
- Con sintomatología acentuada, caracterizada por insuficiencia cardíaca, cardiomegalia, arritmias y severas alteraciones del electrocardiograma.

Forma digestiva. El megaesófago se caracteriza por una dilatación progresiva del esófago con manifestaciones que van desde trastornos de la motilidad hasta dificultad para el vaciamiento verdadero. Dentro de ellas podemos mencionar la disfagia, odinofagia, dolor retroesternal, regurgitación, tos, síntomas similares a los de la acalasia de esófago, sialorrea e hipertrofia de las

glándulas salivales. Puede ocurrir aspiración, sobre todo durante el sueño, que provoca episodios reiterados de neumonitis. Además, se presenta pérdida de peso, incluso caquexia, que unido a infección pulmonar puede provocar la muerte. El megacolon se presenta con flatulencia, dolor abdominal y constipación. La obstrucción aguda a veces con vólvulo puede provocar perforación, septicemia y muerte. Se pueden encontrar dilataciones de otros órganos como estómago, vesícula biliar, conducto biliar común y uréteres.

Forma del sistema nervioso central (SNC). Aún existe la discusión acerca de si el Sistema Nervioso Central se altera o no en la enfermedad de Chagas crónica. La sintomatología está dada por: parestias, convulsiones, cambios psiquiátricos, síntomas cerebelosos y pérdida de los reflejos tendinosos profundos en especial el aquileano. Puede haber complicaciones graves como meningoencefalitis que puede ser mortal.

Forma congénita. Generalmente es poco frecuente y puede ser asintomática. Puede provocar el aborto, parto prematuro o una infección congénita. En ocasiones, se presenta en niños de madres asintomáticas y se corresponde usualmente a prematuros que manifiestan la enfermedad en el momento del nacimiento, o posterior a un período de latencia de varios meses. Los órganos más comprometidos son: corazón, esófago, intestino, cerebro, piel y músculos esqueléticos. Se caracteriza por hepatoesplenomegalia, anemia severa, daño neurológico progresivo, hemorragias cutáneas, alteraciones cardiovasculares, principalmente miocarditis y ausencia de fiebre. En muchos casos se producen manifestaciones neurológicas similares a la neurosífilis del recién nacido. El pronóstico de esta forma clínica es grave.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico diferencial. Varía de acuerdo con la forma clínica en que se encuentre el paciente:

- Puerta de entrada: El signo de Mazza Romaña y el chagoma de inoculación pueden confundirse con miasis oculares, celulitis orbitaria, conjuntivitis, picadura de insectos, etc.
- Fase aguda: De los procesos infecciosos como fiebre tifoidea, malaria, toxoplasmosis, glomerulonefritis, mononucleosis infecciosa, miocarditis, endocarditis o pericarditis de diversas causas.
- Fase crónica: De otras formas de insuficiencia cardíaca, arritmias, estenosis del esófago, miocarditis y megavisceras de otros orígenes.

Enfermedad de Chagas congénita: Se establece el diagnóstico diferencial con sífilis, toxoplasmosis, enfermedad hemolítica del recién nacido y cuadros septicémicos.

Nota: Siempre tomar en cuenta la procedencia del paciente de una zona endémica.

Diagnóstico de laboratorio. La sospecha clínica de la enfermedad se debe confirmar por el laboratorio. Invariablemente hay anemia hipermacroglabinemia. La sedimentación globular está acelerada y es frecuente la monocitosis periférica. Cuando existe compromiso neurológico, el líquido cefalorraquídeo (LCR) presenta pleocitosis mononuclear y aumento de la concentración de proteínas, lo que constituye un mejor índice de gravedad que el número de células. La presencia de IgM en LCR es casi patognomónico de tripanosomiasis cerebral. Se pueden encontrar alteraciones radiológicas y electrocardiográficas en dependencia de los daños en los sistemas.

Para la enfermedad de Chagas se emplea diferente metodología según el estadio de la infección en que se encuentre el paciente. El diagnóstico parasitológico se puede establecer en todos los casos agudos (incluyendo las infecciones congénitas) hasta seis semanas después de la infección, ya que la parasitemia es relativamente elevada, por lo que es factible realizar el diagnóstico por el hallazgo directo del parásito en sangre periférica; pero solo es posible en 40 % de los casos crónicos, pues en este período el número de parásitos circulantes se reduce significativamente por lo que no es común ni útil, al menos con las técnicas de uso habitual, la búsqueda directa del parásito. Es por ello que en el período crónico el diagnóstico se realiza usualmente por técnicas serológicas, que proporcionan típicamente un diagnóstico de probabilidad, ya que los resultados están condicionados por el estado del sistema inmune del huésped.

Diagnóstico de la fase aguda. Directo: Para la detección de la enfermedad en el período agudo existen métodos parasitológicos directos, entre los que encontramos: los métodos simples, los simples de concentración, los de concentración biológica y otros como la detección de antígeno o DNA parasitario. Dentro de los primeros se encuentran la gota fresca y los extendidos coloreados. Cabe destacar que el diagnóstico mediante ellos en esta etapa, puede realizarse en el 100 % de los casos. Contamos con varios métodos simples de concentración como la gota gruesa, la biopsia, el microhematocrito, el método de concentración de Strout y el de Bennet. Al referirnos a los de concentración biológica se encuentra el xenodiagnóstico, hemocultivo y la inoculación en animales. Estos métodos son engorrosos y costosos, por lo que no se emplean para el diagnóstico de rutina, sin embargo, pueden ser útiles sobre todo para confirmar la infección connatal cuando han fallado los otros procedimientos de diagnóstico directo. En estos casos si no se detecta el parásito, la persistencia de serología

positiva a los 6 meses de edad certifica la infección. La detección de antígenos parasitarios en sangre y orina ha sido propuesta, pero aún no está evaluada suficientemente como para incorporar esta metodología al diagnóstico de rutina.

Indirecto: En este período el diagnóstico indirecto se efectúa mediante serología (conversión serológica o detección de anticuerpos en la fracción IgM), pero se corre el riesgo de presentar falsos resultados, tanto positivos como negativos. En consecuencia, la detección de IgM positiva para diagnóstico de enfermedad de Chagas debe tomarse como dato orientador y servir para insistir en el intento de detección directa del parásito. Estas pruebas se hacen positivas unos días después de que aparecen los síntomas. Las más usadas son: inmunofluorescencia indirecta, hemaglutinación indirecta, reacción de fijación del complemento (reacción de Machado-Guerreiro), factor EVI y ELISA.

Diagnóstico de la fase crónica. Directo: Para realizar el diagnóstico directo en esta fase utilizamos los métodos de concentración biológica, pero no se utilizan rutinariamente. Pueden ser empleados en el seguimiento de pacientes individuales, cuando se requiera confirmar parasitológicamente la infección. Se usan el xenodiagnóstico, hemocultivo o inoculación en animales.

Indirecto: El diagnóstico indirecto en esta fase lo hacemos mediante serología (detección de anticuerpos en la fracción IgG). Lo común es encontrar un paciente positivo en una prueba y negativo en otra, es por ello que se deben utilizar dos técnicas adecuadamente evaluadas, por ejemplo: ensayo inmunoenzimático de fase sólida (ELISA), hemaglutinación indirecta (HAI), aglutinación directa (AD), prueba del látex, inmunofluorescencia indirecta (IFI), fijación del complemento (FC) y cuando los resultados son discordantes incluirse una tercera prueba. Solamente cuando el paciente tiene dos pruebas serológicas con resultados positivos podemos establecer el diagnóstico de enfermedad de Chagas. La IFI está indicada para estudios de recién nacidos con posible infección congénita, por la posibilidad de detectar tanto anticuerpos IgM como IgG, para diferenciar transmisión pasiva de anticuerpos de infección intrauterina. Recientemente la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha demostrado que puede detectar hasta un parásito por 10 mL de sangre.

TRATAMIENTO

Tratamiento preventivo. La tripanosomosis americana, como otras enfermedades parasitarias, constituye un serio problema socioeconómico en Latinoamérica ya que condiciona el control de los reducidos vectores por medio del mejoramiento de la vivienda e insecticidas y la educación para la salud a

todos los niveles. La prioridad principal del control de la enfermedad es interrumpir la transmisión dentro del hogar combatiendo el vector intradomiciliario. La profilaxis individual consiste en evitar la picadura del insecto transmisor por medio del uso de pabellones de gasa y el aseo continuado de las habitaciones. Además, se puede lograr el control por un tiempo corto si las especies de vector triatómide presentan hábitos domiciliarios en forma única, rociando insecticidas, unas cuantas aplicaciones lograrán la interrupción. Sin embargo, cuando hay repoblación con triatómidos selváticos es necesaria la vigilancia en forma continua con insecticidas selectivos; luego el uso de medios químicos complementa el programa de control del insecto.

Compuestos pertenecientes a casi todas las clases de insecticidas se han ensayado contra los triatominos. Se usaron los hidrocarburos clorados, por lo general el DDT resultó ineficaz. En algunos países se obtuvieron buenos resultados con una formulación en polvo mojado (PM) de BHC (llamado también HCH, lindano o gammexane) usando varios métodos de aplicación. Durante muchos años siguió siendo el producto estándar para el control de la enfermedad de Chagas hasta que lo suplantaron los piretroides modernos. En el tiempo que duraron los ensayos se probaron muchos compuestos alternativos, especialmente los organofosforados tales como el malatión y los carbamatos como el propoxur, pero ninguno de estos compuestos pareció ofrecer ventajas significativas, ni de precio ni de eficacia. Ni el BHC ni la dieldrina eran compuestos ideales, sin embargo, se lograron éxitos en el control de los triatominos. La llegada de los piretroides sintéticos (permetrina, deltametrina, lambdacihalotrina) significó un progreso importante para el control de la enfermedad de Chagas.

El uso de pinturas con poder insecticida también ha dado resultados satisfactorios. Otra forma de exterminar los triatómidos es el control biológico: esterilización del macho, hormonas juveniles, inhibidores de la formación de quitina y sustancias de atracción para el macho; pero se encuentran en etapas experimentales. El control a largo plazo de la enfermedad requiere mejorar los materiales de construcción de las casas y la educación sanitaria a todos los niveles de población, sin obviar los aspectos culturales y psicosociales del campesinado. Ya que es imposible interrumpir el ciclo selvático de *T. cruzi*, los animales pueden actuar como reservorios potenciales, por esta razón deben mantenerse alejados de las viviendas y pueblos.

La prevención de esta parasitosis no solamente debe estar dirigida a interrumpir la transmisión vectorial sino también la que se produce por transfusión sanguínea, trasplante de órganos, trasplacentaria o por accidentes de laboratorio. En este sentido, los bancos de

sangre deben realizar el control serológico de todas las muestras para determinar infección por *T. cruzi*. La sangre contaminada no debe transfundirse, pero si no se puede descartar por razones operativas, deberá tratarse con violeta de genciana 125 mg/L/24h, que elimina cualquier tripanosoma presente en la sangre. A su vez, los centros de trasplantes de órganos y las instituciones médicas de atención a la mujer embarazada, así como los laboratorios, deberán tomar las normas de seguridad necesarias. La prevención mediante la quimioprofilaxis y las vacunas no existen para la enfermedad de Chagas.

Tratamiento antiparasitario. Actualmente se cuenta con dos medicamentos para el tratamiento de esta parasitosis. Los medicamentos tripanomicidas están indicados en infección aguda del niño, independientemente del mecanismo de transmisión (vectorial, transfusión sanguínea, en accidentes de laboratorio o como reactivación en pacientes inmunodeprimidos), en infección congénita confirmada y crónica reciente. Los pacientes con enfermedad crónica no se benefician con este tratamiento. Se utiliza un derivado nitrofurano (nifurtimox) y otro nitroimidazol (benznidazol). Su acción es efectiva en la infección aguda porque negativiza la parasitemia y la serología. Precisamente es la no reversión postratamiento de la serología en la infección crónica lo que ha generado las dudas relacionadas con su real efectividad en este período. A pesar de todos los progresos efectuados, el tratamiento con estos fármacos tiene efectos colaterales y sigue sin ser totalmente eficaz, pues aún en pacientes que rápidamente revierten su serología, como ocurre en la fase aguda, pueden darse fracasos terapéuticos originados por resistencia a ellos.

En la fase aguda y crónica reciente se administra el nifurtimox a dosis diaria oral de 15 a 20 mg/kg de peso en niños de 1 a 10 años y en niños de 11 a 16 años se usan dosis de 12,5 a 15 mg/kg de peso dividido. En ambos casos, el fármaco se usa dividido en 4 dosis durante 90 días. Se recomienda el uso del benznidazol a 10 mg/kg/día compartidos en 2 dosis en niños hasta los 12 años de edad en un período entre 30 y 90 días. Además del tratamiento antiparasitario, el médico establecerá una terapéutica adecuada para la sintomatología cardíaca. Los pacientes con visceromegalias del tubo digestivo se pueden tratar de manera efectiva excepto en los casos severos, que se pueden aliviar con medidas dietéticas según el órgano afectado. En el caso de megaesófago la dilatación neumática de la unión gastroesofágica resulta beneficiosa. Se han recomendado diversas operaciones cuando no responden al tratamiento conservador, la elección depende del grado de dilatación. Para el megaesófago se realizan las miotomías al nivel del esfínter esofágico o las resecciones

esofágicas parciales, y para el megacolon se sugiere la resección del segmento atónico.

Trypanosoma brucei gambiense* y *Trypanosoma brucei rhodesiense

Breve descripción de la enfermedad

La tripanosomiosis africana, conocida como la enfermedad del sueño, es causada por hemoprotozoarios flagelados, *Trypanosoma brucei gambiense* en África central y occidental y *Trypanosoma brucei rhodesiense* en África oriental y del sudeste. Ambas son subespecies del complejo *Trypanosoma brucei* y pasan parte de su ciclo biológico como parásito en la sangre de los seres humanos y de otros mamíferos y se transmiten por la picadura de la mosca tsé-tsé. *T. brucei rhodesiense* provoca una enfermedad similar a la septicemia, aguda, rápida y grave, con parasitemia elevada en la que aparecen los síntomas del SNC en breves semanas desencadenando una enfermedad neurológica fatal cuyo estadio final en las personas es la enfermedad del sueño. El cuadro clínico ocasionado por *T. brucei gambiense* es más crónico, con baja parasitemia, sin infección del SNC durante varios meses e incluso años. Ambas formas de la enfermedad son mortales si no reciben tratamiento.

AGENTE CAUSAL

Actualmente los agentes causales de la tripanosomiosis africana, *T. brucei gambiense* y *T. brucei rhodesiense* se consideran subespecies de *T. brucei* y son indistinguibles desde el punto de vista microscópico. La morfología del parásito depende de su localización; en el intestino de la mosca, tripomastigotes; en glándulas salivales, epimastigote o tripomastigotes metaciclífico, y en la sangre del huésped, tripomastigotes. Estos últimos se dice que desde el punto de vista morfológico son tripanosomas polimórficos; existiendo formas angostas, largas y delgadas, otras cortas, anchas y sin flagelo, llamadas en muñón, y una tercera forma intermedia. Tienen movimiento rápido y pueden llegar a medir entre 15 y 40 micras de longitud. El tripomastigote tiene un núcleo central extracelular y cinetoplasto puntiforme con ADN extranuclear localizado en la parte posterior. Presenta, en la parte anterior, un flagelo libre y una membrana ondulante más ancha y más notoria que *T. cruzi*. La posición del cinetoplasto en relación con el núcleo y la longitud total de la membrana ondulante varían durante el ciclo de transmisión. Es posible observar en preparaciones coloreadas ciertas granulaciones que se tiñen de azul pálido y se conocen como gránulos de volutina.

Existen detalles que nos permiten diferenciar ambas formas infectantes: *T.b gambiense* es más adaptable a los humanos y difícil de hacer crecer en animales de

laboratorio, mientras *T.b rhodesiense* es más virulenta en el humano e infecta animales de laboratorio con facilidad. Además, es frecuente observar polimorfismo en la infección por *T.b rhodesiense* y menos en *T.b gambiense*. La diferenciación de estos microorganismos en humanos se apoya en el cuadro clínico y la procedencia de la adquisición de la enfermedad; en animales solo es posible por bases bioquímicas.

EPIDEMIOLOGÍA

La distribución geográfica de la tripanosomiosis africana está limitada al continente africano, lo que se justifica por la presencia del vector apropiado una mosca hematófaga del género *Glossina*: tsé-tsé. Se presenta en alrededor de 200 focos endémicos diferentes sobre el vasto cinturón de la mosca tsé-tsé, al sur del Sáhara. El hombre adquiere la infección a partir de personas enfermas o de reservorios animales. La localización de *T.b gambiense* se centra en la sabana del subsáhara donde hay humedad y bosques con ríos en África central y occidental, donde cuenta con los principales vectores siguientes: *G. palpalis*, *G. tachinoides* y *G. fuscipes*. La enfermedad del sueño por *T.b rhodesiense* se localiza en la sabana del este y sureste de África, a lo largo de las costas occidentales del lago Victoria, allí es transmitida por *G. pallidipes*, *G. morsitans* y *G. fuscipes*. Las moscas del género *Glossina* se identifican principalmente por poseer proboscis picadora, ambos sexos; y pueden ser diferenciadas, a pesar de ser en forma y tamaño similares a las moscas domésticas, por la presencia de celda discal en las alas, que presenta la forma de hacha de carnicero. Son vivíparas, producen larvas maduras que forman ninfas una vez que han sido enterradas en suelo arenoso. Estas moscas requieren de humedad, sombra y temperatura promedio entre 20 y 30°C, además de la presencia de mamíferos como fuente de alimentos; son capaces de volar hasta 20 km en busca de su alimento y las picaduras ocurren durante las horas del día. Unos 50 millones de personas corren el riesgo de adquirir la enfermedad. Cada año se contabilizan unos 20 000 casos nuevos. La enfermedad ataca a todas las razas y grupos de edad, tiene la misma frecuencia en el sexo femenino y en el masculino. Los turistas y otros visitantes a cualquier parte de África rural están expuestos al riesgo de contraer la enfermedad por cualquiera de sus especies causantes. Es de suma importancia el hecho de que los animales domésticos sean susceptibles a esta tripanosomiosis, lo que constituye un serio problema en el desarrollo de la industria agropecuaria.

CICLO DE VIDA

En la evolución de *T. brucei* y las subespecies parásitas del hombre, hay un huésped vertebrado (ganado doméstico y el hombre), y un huésped invertebrado (mosca hematófaga del género *Glossina*: tsé-tsé) que

constituye el vector de la enfermedad. Para esta forma infectante son los tripomastigotes que circulan en la sangre de los huéspedes parasitados y son adquiridos al picar a una persona o a un animal que tiene en su sangre al parásito. Una vez ingerido los tripomastigotes se reproducen activamente en el intestino medio y posterior de los insectos, toman forma de epimastigotes; y en un lapso de 20 a 40 días emigran a glándulas salivales, especialmente a los conductos y allí se adhieren al epitelio y se multiplican convirtiéndose nuevamente en tripomastigotes metacíclicos infectantes para el huésped vertebrado. Estos son inyectados al hombre o a un animal susceptible junto con la saliva cuando se produce la picadura de la mosca. En el huésped vertebrado, los tripomastigotes se multiplican por división binaria en la sangre y los tejidos. Una vez infectada la mosca permanece así por el resto de su vida (hasta 11 meses).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el sitio de la picadura de la mosca se produce dentro de las primeras 48h una reacción inflamatoria indurada y dolorosa (chancro de inoculación) que dura de 2 a 4 semanas en las infecciones por *T.b rhodesiense*. No se ha informado su presencia en *T.b gambiense* al parecer porque su diagnóstico se realiza en forma tardía. Los chancros tienen un diámetro variable entre 3 y 10 cm y muestran signos de inflamación, eritema, aumento de la sensibilidad, una base indurada palpable y un anillo de decamación periférica de 1 a 2 cm. Generalmente hay linfadenopatía local. Posterior a un período de incubación de 1 a 3 semanas aparecen las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad que se van instalando lenta, pero progresivamente.

El período agudo de la enfermedad se caracteriza por un aumento de la parasitemia acompañado de fiebre, mal estado general, astenia, cefalea, dolores articulares y calambres musculares. Es frecuente encontrar pérdida de peso, mareos, prurito y la observación de eritemas papulares (tripanides) con anillos eritematosos circunscritos y áreas centrales pálidas difíciles de detectar en la piel oscura. Entre los episodios febriles hay períodos libres de síntomas de hasta 2 semanas de duración. Los ganglios linfáticos crecen (aparecen en 75 % de los pacientes), especialmente los del cuello, submaxilares y mesentéricos; son móviles, inicialmente blandos, desplazables para después volverse duros y fibróticos. El crecimiento de los ganglios linfáticos cervicales posteriores le da al cuello un ensanchamiento característico, que se conoce con el signo de Winterbottom o de lesión invernal. En el caso de la tripanosomiosis por *T.b gambiense* son los únicos nódulos afectados, no sucede así en *T.b rhodesiense* donde esta

linfadenopatía cervical es parte complementaria de la linfadenopatía generalizada. En esta etapa, se puede observar hepatomegalia y esplenomegalia. Es frecuente el edema periférico, pulmonar, derrame pleural y pericárdico y la neumonía intercurrente. La cardiopatía puede estar presente y causar insuficiencia cardíaca y congestión pulmonar. En la fase crónica de la enfermedad hay toma del SNC y el cuadro clínico es el de una meningoencefalitis de instalación lenta. Los signos y síntomas generalmente comienzan por alteraciones de los patrones del sueño, especialmente insomnio. Se observa además cefalea intensa, alteraciones del apetito (bulimia o anorexia), coreoatetosis, hipertonía o hipotonía, epilepsia o dificultad en la coordinación motora incluyendo marcha anormal y ataxia. Es común encontrar hiperreflexia o que sean anormales los reflejos de Babinsky, Hoffman y otros del tallo cerebral caudal. Hay manifestaciones sensoriales como hiperestesia (signo de Kerandel). Podemos encontrar cambios mentales de disposición de estado de ánimo, como depresión o euforia, manía aguda, reacción esquizoide y además, incoordinación mental; más tarde aparecen trastornos psíquicos similares al terciarismo sifilítico.

Todas estas manifestaciones que caracterizan a la enfermedad unido a los espasmos musculares y los temblores, imposibilitan al niño hasta para comer; lo cual condiciona un estado de desnutrición severa. Finalmente, el paciente o entra en coma profundo o muere por paro respiratorio, paro cardíaco o infecciones intercurrentes. Cuando no reciben tratamiento, las dos formas de enfermedad del sueño son mortales. En la subespecie *T.b rhodesiense* la muerte ocurre usualmente entre 3 a 6 meses después de iniciada la enfermedad y se considera la enfermedad más rápidamente fatal.

DIAGNÓSTICO

Para realizar el diagnóstico clínico se analiza la procedencia del paciente para conocer si proviene de una zona endémica y se recoge el antecedente de picadura de mosca tsetsé. La comprobación diagnóstica de laboratorio se realiza mediante métodos directos para la observación de tripanosomas en sangre: examen de sangre en fresco y tinción de frotis y gota gruesa con giemsa, del LCR, médula ósea y aspirado del chancro inicial o de ganglio linfático. Cuando no es posible visualizar el parásito, se pueden emplear cultivos o inoculaciones a roedores o primates. Existen métodos de concentración por centrifugación o ultrafiltración. También se pueden realizar métodos indirectos como: inmunofluorescencia indirecta, método serológico más empleado, y la reacción de inmunoprecipitación en gel, en sangre o en LCR,

para investigar anticuerpos IgM específicos. En casos crónicos, además de la búsqueda del parásito en LCR, se deben observar otras alteraciones como son: aumento de las células, especialmente las mononucleadas y presencia de globulinas.

En sangre se encuentra anemia y leucopenia, así como aumento de las globulinas, fundamentalmente la IgM.

TRATAMIENTO

De forma preventiva, actualmente se combate la mosca tsé-tse, tratando de modificar su entorno ecológico con la tala de los árboles y vegetación, el uso de insecticidas y el tratamiento de los reservorios tanto humanos como animales. Para la profilaxis individual se utilizan los repelentes.

La efectividad de la mayoría de las drogas utilizadas para combatir la enfermedad no es satisfactoria. Además, producen reacciones secundarias tóxicas y severas; sin embargo, reducen la mortalidad y previenen los daños neurológicos si se administran al comienzo de la infección, cuando no se ha producido aún invasión al SNC.

Las drogas de elección para los niños son la pentamidina, a la dosis de 4mg/kg/día por vía intramuscular durante 10 días, y la suramina a 20 mg/kg/día; los días 1, 3, 7, 14, y 21 por vía intravenosa. La pentamidina es considerada actualmente la droga de elección. Es muy efectiva en etapa aguda de *T.b gambiense* no así para las cepas resistentes de esta especie ni para *T.b rhodesiense*. No atraviesa la barrera encefálica, puede provocar hipotensión, hipoglicemia y en altas dosis son hepatotóxicas y nefrotóxicas. La suramina tiene algunos efectos secundarios como náuseas, vómitos, convulsiones y estado de choque.

Leishmania

Breve descripción de la enfermedad

Las leishmaniasis constituyen un grupo de enfermedades causadas por protozoos del género *Leishmania*. Estos parásitos fueron descritos en 1903 por *Leishman, Donovan y Wright* a partir de biopsias viscerales y cutáneas de enfermos de India. Es una antroponosis transmitida por la picadura de insectos de los géneros *Lutzomyia* en América y *Phlebotomus* en Europa, Asia y África. Estos protozoos son parásitos obligados de los macrófagos del huésped vertebrado y según la especie patógena, podemos diferenciar una amplia diversidad de formas clínicas, entre ellas: cutánea, mucocutánea, cutánea difusa y visceral. La enfermedad generalmente tiene un curso crónico y es producida por varias especies y subespecies de este parásito.

Morfológicamente todas las especies de *Leishmania* son similares, con diferencias en el comportamiento biológico, inmunológico, tipo de enfermedad y distribución geográfica. Es un parásito digénico: realiza parte de su ciclo biológico en el tubo digestivo de su hospedador invertebrado en forma flagelar (promastigote) y en el vertebrado afecta el sistema reticuloendotelial encontrándose dentro de los fagocitos mononucleares, sobre todo los macrófagos, en forma aflagelar o de amastigote. Esta forma intracelular es ovalada o redondeada, inmóvil, de 2 a 5 micras. El núcleo es central y cerca está el cinetoplasto, el cual se colorea intensamente y tiene forma de barra, asociado a un rudimento de flagelo que no se extiende fuera del parásito. Este último es muy poco visible con las coloraciones corrientes y se le conoce como rizoplasto.

En el huésped invertebrado el parásito se presenta en forma de promastigote, extracelular, alargado, de aproximadamente 20 micras de longitud. Tiene un núcleo central y un cinetoplasto terminal o subterminal, en la parte anterior del parásito, del cual se origina un flagelo, casi de igual tamaño que el cuerpo.

La membrana celular es una bicapa lipídica convencional, pero en su superficie se han identificado una serie de moléculas relacionadas con la capacidad invasiva del parásito. La más abundante es la glicoproteína de 63 kilodaltons (gp63) que es una metaloenzima polimórfica y con acción de proteasa. Aparece en promastigotes y amastigotes y se fija a los linfocitos CD4 (+) humanos para interferir la inducción de la respuesta inmune brindándole defensa frente a las enzimas proteolíticas del flebotomo. Contribuye a la penetración en el macrófago directamente o por el receptor C3, entre otras funciones. Esta glicoproteína y el lipofosfoglicano (LPG) se anclan a la membrana del protozoo mediante una estructura glicosil-fosfatidil-inositol y a los macrófagos por receptores, lo que favorece la penetración del parásito. Este sistema de anclaje es de extraordinaria importancia en la biología del parásito.

EPIDEMIOLOGÍA

Las leishmaniasis aparecen en 88 países de diversos contextos geográficos, con una prevalencia de 12 a 14 millones de enfermos y una incidencia de aproximadamente 2 millones de casos anuales, de ellos 500 000 viscerales y casi 1 500 000 cutáneos. La población en riesgo se eleva a 368 millones de personas. La leishmaniasis cutánea del nuevo mundo se presenta con focos endémicos desde el sur de Texas hasta el norte de Argentina. Cada foco representa una combinación particular de parásitos, vector y población mamífera, huésped suscep-

tible, que influye sobre la extensión en la que el humano entra a formar parte del ciclo natural. Los países continentales a excepción de Chile y Uruguay, tienen focos endémicos. La transmisión también se presenta en algunas islas del Caribe. La mayor parte de los casos viscerales se encuentran en el subcontinente de India y en el este de África, mientras que el 90 % de los casos cutáneos aparecen en el suroeste de Asia y norte de África. En el sur de Europa se constata un aumento del número de casos, ligado a la infección por VIH y también en población inmunocompetente.

El incremento global de casos se debe a la penetración de los colonos en la selva y en el medio rural, a la transformación medioambiental que conlleva a la alteración de la humedad y la vegetación potenciando la aparición de reservorios e insectos involucrados en la leishmaniasis, a la interrupción del uso de insecticidas contra otras parasitosis, a las migraciones de masas de poblaciones por distintos motivos, que hacen que parasitosis circunscritas a determinadas zonas geográficas aparezcan alejadas de sus focos de endemia y al incremento en la detección de los enfermos por un mejor diagnóstico; a pesar de que en ocasiones, se carece del diagnóstico, lo que implica que podamos inferir que las cifras de prevalencia e incidencia de la enfermedad sean conservadoras. Es importante señalar la posibilidad de la coinfección *Leishmania*/VIH, lo que trae consigo repercusiones epidemiológicas.

La leishmaniasis es transmitida por insectos de la familia *Phlebotominae*. Los principales vectores pertenecen a los géneros *Phlebotomus* en el viejo mundo y *Lutzomyia* en América.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha identificado unas áreas de mayor riesgo, donde están ocurriendo fuertes epidemias, concretamente los focos de leishmaniasis antroponótica de India y este de África, los países del mediterráneo oriental con alta endemicidad de leishmaniasis cutánea por *Leishmania tropica* y aquellos del sur de Europa donde la coinfección entre *Leishmania*/VIH es común.

La lucha contra las leishmaniasis supone una visión integral del problema en sus vertientes de control de vectores y reservorio, educación sanitaria, vigilancia activa y pasiva con registros de casos, desarrollo de métodos diagnósticos que permitan la detección de los enfermos, caracterización de cepas, tratamiento precoz de los enfermos y, cuando sea posible, profilaxis con vacunas. Los parásitos son capaces de evadir la respuesta inmune siguiendo distintos mecanismos, por lo que se requieren diseños de vacuna específicos. Se destacan trabajos en la lucha por la obtención de una vacuna, ensayándose distintas variantes que incluye la

aplicación de la reciente tecnología de inmunización con ADN desnudo, sin embargo, hasta el momento no contamos con la herramienta necesaria para lograr una respuesta protectora adecuada en el huésped.

Para llevar a cabo el control vectorial se recomienda, por la OMS, el uso de insecticidas como DDT, malathion, fenitotrión, propoxur, deltametrina y permetrina. En el caso de vectores selváticos no se aplican estas medidas.

CICLO BIOLÓGICO

En los huéspedes vertebrados los amastigotes se reproducen activamente por división binaria, provocando la rotura celular para posteriormente invadir nuevas células. Cuando el insecto vector pica al huésped vertebrado parasitado succiona sangre y linfa que contienen amastigotes. Estos llegan a la luz del tubo digestivo del vector; allí se alargan, desarrollan rápidamente el flagelo y constituyen los promastigotes. Este proceso, según la especie de *Leishmania*, tiene una determinada localización en el aparato digestivo. Los promastigotes infectantes migran hacia la parte anterior del insecto para ser inoculados en la picadura a un nuevo individuo penetrando la piel e invadiendo las células histiocitarias. Se produce su fagocitosis por el macrófago, quien lo engloba en la vacuola parasitófora para tratar de eliminarlo mediante una cascada de metabolitos derivados del oxígeno, entre ellos el óxido nítrico y la liberación de hidrolasas lisosomales, todos ellos vertidos en el espacio intravacuolar formándose el fagolisosoma. *Leishmania* evade esas reacciones inmunológicas inespecíficas del macrófago, para vivir y multiplicarse en su interior en forma de amastigotes hasta provocar la rotura celular, liberándose el parásito e invadiendo nuevas células para parasitarlas y comenzar así su multiplicación, dando inicio nuevamente al proceso. De la eficacia en la respuesta inmune y la virulencia de este protozoo depende la progresión de la leishmaniosis. Si sobreviven parásitos, los monocitos parasitados circulantes son ingurgitados por otro vector, en cuyo intestino se liberan los amastigotes que recuperan la forma de promastigote y, tras varios días, alcanzan la capacidad infectiva ya en la proximidad de la prosofobia, quedando así dispuestos para ser inoculados, con lo que se cierra el ciclo. El tiempo que toma el vector para adquirir la capacidad infectante es de 10 días aproximadamente.

FORMAS CLÍNICAS

Las formas clínicas dependen de la especie de *Leishmania* y de la respuesta adaptativa, resultado del equilibrio entre la inmunidad celular y humoral.

Leishmaniosis tegumentaria americana. Esta enfermedad agrupa la forma mucocutánea y la cutánea

del nuevo mundo. La forma mucocutánea es causada por *L. braziliensis*, *L. panamensis*, *L. guyanensis* y por *L. peruviana*. La forma cutánea es producida por *L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. venezuelensis*, *L. garnhami* y *L. lainsoni*. Existe una variedad de la forma cutánea, llamada cutánea difusa, causada por *L. amazonensis* y por *L. pifanoi* que es similar a la anterior.

Leishmaniosis por *L. amazonensis* raras veces produce enfermedad en el hombre, puesto que es transmitida por un vector muy poco antropofílico. La lesión, única o múltiple, tiene una fuerte tendencia a producir leishmaniosis cutánea difusa, resistente a la curación. Es propia del bosque, secundario de la cuenca amazónica y Centroamérica.

Manifestaciones clínicas. El vector provoca una picadura dolorosa en la piel del huésped susceptible, conocida popularmente como "pringadura de manteca hirviente". Posterior a un período de incubación que dura entre 2 semanas y 2 meses, aparece la lesión inicial, que puede ser única o múltiple; en ocasiones asociada a la picadura del vector. Se localizan más frecuentemente en extremidades y en la cara, respetando generalmente las palmas de las manos, las plantas de los pies y el cuero cabelludo. La lesión inicial es una mácula eritematosa que se convierte en una pápula o pústula con base firme, indurada e hiperémica, generalmente pruriginosa, que crece lentamente hasta que se ulcera. La úlcera es redondeada e indolora con bordes bien definidos, hiperémicos, levantados, indurados y cortados en forma de sacabocados. Posteriormente adquiere un líquido amarillento y adherente que da lugar a la costra. Debajo de ella la lesión avanza en superficie y profundidad y es posible la aparición de lesiones satélites que pueden confluir y unirse a la lesión inicial ocasionando ulceraciones de gran tamaño. Al desprenderse la costra se observa un fondo granuloso, limpio, que exuda líquido no purulento. Al cabo del tiempo, la lesión puede alcanzar un mayor tamaño y los parásitos invadir los cordones linfáticos, produciendo linfangitis y linfadenitis regional, lo cual se palpa como un rosario. En otros casos, aparecen lesiones a distancia por diseminación linfática, hemática o por autoinoculación o rascado.

Algunas lesiones cutáneas curan espontáneamente en varios meses, dejando cicatrices visibles; pero la mayoría de las úlceras tienen un curso crónico, de meses o años y es común que se infecten secundariamente convirtiéndola en una lesión dolorosa y purulenta. En ocasiones, en las formas crónicas, de años de evolución, aparecen deformaciones o mutilaciones en el pabellón auricular; lesión denominada "úlceras del chichero". En ciertos pacientes, fundamentalmente de la raza negra,

las lesiones se tornan vegetantes y verrugosas. En Perú a la enfermedad provocada por *L. peruviana* en los niños se le llama "uta".

Complicaciones. La afectación de las mucosas es la complicación más importante, que las puede implicar solamente a ellas o incluir la piel que le circunda, y se observa generalmente después de curada espontáneamente la lesión cutánea e incluso posterior a su cicatrización; en tal caso, es muy poco probable que evolucione hacia la curación espontánea. Una forma de esta complicación mucosa es el compromiso del tabique nasal, con signos de inflamación, prurito, edema, sangrado fácil y expulsión de costras. Posteriormente, la úlcera invade y destruye el tabique pudiendo afectar faringe, paladar, pilares, amígdalas y laringe. Cuando se produce un daño importante y deformante, la nariz adquiere un aspecto que es conocido como "nariz de tapir". En raros casos, hay periostitis o lesión lítica asociada a infección secundaria. La invasión al velo del paladar da lugar a lesiones caracterizadas por surcos en forma de cruz, conocidas como "signo de la cruz de Escomel".

La complicación más común de las lesiones abiertas es la infección bacteriana secundaria. Por otro lado, cuando hay compromiso ocular con la dispersión de una úlcera superficial de párpado, existe el riesgo de perder el globo ocular. En infecciones por *L. braziliensis*, puede haber daño ocular por diseminación hematogena, así como por extensión de la lesión primaria. También se afectan la conjuntiva palpebral y bulbar, así como los conductos lacrimales; son menos comunes las úlceras corneales, granuloma, y queratitis intersticiales, pero pueden dar origen a ceguera. Pueden afectarse además encías, mucosa yugal y labios.

Existe una forma llamada espundia donde la respiración se efectúa por la boca debido a la obstrucción nasal, lo que favorece la infección pulmonar y es causa de muerte en los casos avanzados. La anorexia y dificultad para alimentarse llevan a la desnutrición. La formación de cicatrices sobre las articulaciones, posterior a la cura de lesiones cutáneas, traen consigo trastornos en la movilidad articular con varios grados de incapacidad. Algo similar puede suceder con los párpados y labios.

Diagnóstico diferencial de la leishmaniosis tegumentaria americana. Las lesiones cutáneas se pueden confundir con úlceras fagedénicas tropicales, esporotricosis, cromoblastomicosis, paracoccidiodomicosis, lesiones iniciales de la frambesia, bartonelosis, impétigo, lepra o carcinoma de células basales.

Las lesiones de la mucosa se deben diferenciar de rinoesclerona, neoplasias, blastomicosis, paracoccidiodomicosis, tuberculosis laríngea y miasis nasal. La

leishmaniosis cutánea difusa se asemeja a la lepra lepromatosa o al sarcoide.

Leishmaniosis tegumentaria difusa o leproide. Es una forma infiltrativa, no ulcerada, donde el sistema inmune mediado por células se encuentra alterado y desencadena un estado de anergia. La intradermorreacción es negativa y encontramos abundantes parásitos en las lesiones.

Leishmaniosis cutánea del Viejo Mundo. Es una enfermedad producida por cuatro especies de *Leishmania*. *L. major* que produce leishmaniosis cutánea rural, epidémica o zoonótica, se le ha llamado "botón de Oriente de tipo húmedo"; *L. aethiopica* que causa enfermedad zoonótica y se puede presentar como forma cutánea simple, mucocutánea o cutánea difusa; *L. infantum* se ha encontrado en el sur de Europa y en el norte de África, y por último tenemos a *L. trópica*, agente causal de leishmaniosis cutánea urbana, endémica o antroponótica, nombrada también "botón de Oriente de tipo seco".

Manifestaciones clínicas: Después de un período de incubación de días a meses tras la picadura del vector, aparecen las lesiones, generalmente localizadas en la cara y extremidades, que pueden ser únicas o múltiples. Pueden ocurrir metástasis a otros sitios de la piel y en infecciones por *L. aethiopica*, a las mucosas. La lesión inicial es una pápula eritematosa que se convierte en un nódulo al deprimir su centro y más tarde evoluciona hacia una úlcera, la cual progresa y se profundiza. Sus bordes son levantados e hipertróficos y adquiere forma de cráter, signo que le da el nombre de botón en los países orientales. La forma húmeda progresa y toma los linfáticos, y la forma seca posee un curso más crónico, con una costra seca; se denominan respectivamente "botón de Oriente de tipo húmedo" y "botón de Oriente de tipo seco".

En ocasiones, la úlcera no evoluciona a formas profundas y cierra espontáneamente en semanas o meses dejando en su lugar una cicatriz despigmentada. Las lesiones pueden infectarse secundariamente y en esa situación se acompañan de dolor y secreción purulenta y fiebre con escalofríos. Pueden aparecer formas queloidianas, verrugosas o vegetantes. Es frecuente la curación espontánea y no hay reinfecciones posteriores.

En las formas húmedas, las lesiones avanzan rápidamente; sin embargo, en las secas el período de incubación es largo y presentan una evolución lenta.

En caso de leishmaniosis por *L. aethiopica* puede haber compromiso de la mucosa oronasal y su evolución es lenta, en la que aparecen lesiones tardías que curan entre 1 y 3 años.

Complicaciones. Las lesiones abiertas pueden complicarse con infección piógena, linfangitis, y con menos frecuencia erisipelas y flebitis. Cuando se produce la

retracción de las escaras se pueden originar deformaciones como ectropion, o alteraciones oronasales que dejan una desfiguración grave similar a la espundia del Nuevo Mundo.

Diagnóstico diferencial de la L. cutánea del Viejo Mundo. A menos que se demuestren los parásitos, el diagnóstico de leishmaniosis cutánea es difícil. Se puede confundir con nódulos piógenos, forúnculos, picaduras de insectos, lesiones sifilíticas, úlceras tropicales, tuberculosis de la piel y lepra.

Leishmaniosis visceral. Implica compromiso visceral y es causada por el complejo *Leishmania donovani* que incluye las especies *L. donovani* y *L. infantum* en el viejo mundo y *L. chagasi* en el nuevo mundo. Es conocida en India como enfermedad de Kala-azar (enfermedad negra). Es posible la aparición de la *L. dérmica* pos-Kala-azar en el Viejo Mundo causada por *L. donovani* posterior a una recuperación de leishmaniosis visceral e incluso concomitando con ella. La leishmaniosis visceral por *L. infantum* y *L. chagasi* es zoonótica y la producida por *L. donovani* es antroponótica. En ocasiones, *L. tropica* puede invadir las vísceras. Recientemente, la leishmaniosis visceral ha sido identificada y notificada como una de las infecciones oportunistas en los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana.

Manifestaciones clínicas: Después de la picadura del vector ocurre un período de incubación variable que oscila entre 4 y 10 meses. El primer signo es la lesión de la puerta de entrada llamada lesión primaria o leishmanioma caracterizada por inflamación, cambios de hiperpigmentación, induración y ausencia de úlcera. Esta lesión generalmente está ausente, en la gran mayoría son inadvertidas, y algunas veces es aguda. En algunos casos la infección es asintomática, en otros es aguda y en la mayoría es crónica. La enfermedad puede curar espontáneamente.

Cuando aparece la invasión visceral, la fiebre es elevada y progresiva, remitente e intermitente, que alterna con períodos afebriles y dura semanas. Después, esta se hace persistente y ondulante. Existe hepatoesplenomegalia, siendo más intenso y notorio el crecimiento del bazo que puede alcanzar la fosa ilíaca derecha abultando considerablemente el abdomen de los niños. Hay linfadenopatía generalizada, especialmente de ganglios mesentéricos. La piel se encuentra hiperpigmentada lo que justifica el nombre de la enfermedad. Se sospecha primeramente en los niños por la fiebre y la esplenomegalia, pues al comienzo tienen buen apetito y buenas condiciones. Después de varios meses con períodos febriles y afebriles el niño llega a la emaciación con

edema en miembros inferiores, palidez de piel y mucosas: se encuentra anemia, leucopenia y trombocitopenia. Algunos desarrollan lesiones ulcerativas en nariz y labios y agranulocitosis a causa del compromiso medular. Están alterados los mecanismos de la coagulación que llevan a las hemorragias gingivales, petequias, epistaxis y púrpuras. Los niños mueren por ausencia de tratamiento, infecciones secundarias o complicaciones. Se considera que los pacientes curados de una leishmaniosis visceral son inmunes a la reinfección.

Complicaciones: Se producen complicaciones tales como: disentería basilar o amebiana, paludismo, septicemias, hemorragias, neumonías, nefritis, cirrosis, degeneración del miocardio, entre otras.

Diagnóstico diferencial en leishmaniosis visceral. El diagnóstico diferencial se realiza con las siguientes entidades: anemias hemolíticas, endocarditis bacteriana, linfomas, enfermedades malignas, septicemia, tripanosomosis, histoplasmosis sistémica, brucelosis, salmonelosis, entre otras. Se han encontrado casos de malaria que pueden coexistir con *Leishmania*, por lo que es importante establecer bien su diagnóstico.

Leishmaniosis dérmica pos-Kala-azar. La leishmaniosis dérmica pos-Kala-azar fue descrita en India aunque se ha observado también en China, Kenia y Sudán. Aparece años después de una recuperación de un paciente con enfermedad de Kala-azar posterior a un tratamiento aparentemente exitoso; aunque puede concomitar con ella. Se debe a una reacción inmune de localización cutánea. Aparecen nódulos múltiples dispersos por la piel que recuerdan la lepra lepromatosa. Pueden aparecer máculas en cualquier parte del cuerpo y en forma tardía en la cara con inflamación masiva similar a como ocurre en esta enfermedad. Desde el punto de vista clínico e inmunológico hay una gran proximidad con la lepra lepromatosa, con una base común de anergia. La enfermedad es crónica y muy resistente a la quimioterapia, por lo que para alcanzar la curación se requieren tratamientos prolongados. Es importante tratar a estos enfermos por el riesgo de infectar flebotomos y reestablecer infecciones en áreas ya libres de la leishmaniosis, pues estos se comportan como reservorios del parásito al mantenerse con formas parasitarias circulando en su sangre.

DIAGNÓSTICO

Para llevar a cabo un buen diagnóstico es importante recoger los datos epidemiológicos del paciente además de un examen clínico minucioso. Existen además métodos diagnósticos que lo confirman; de aislamiento e inmunológicos.

En las lesiones cutáneas la respuesta celular está exacerbada y abolida la humoral, al contrario de lo que sucede en la enfermedad visceral. La leishmaniosis mucocutánea está situada entre ambas. En dependencia de como se comporte la respuesta inmune y los recursos con se cuenten, se deberán escoger las técnicas diagnósticas que se van a utilizar.

Métodos diagnósticos:

- Directos:
 - Examen directo con tinción de giemsa, Wright u otro colorante para células sanguíneas. Las muestras se toman en caso de leishmaniosis cutánea bajo los rebordes arrollados de las úlceras cutáneas; se toman las células de la parte profunda de la lesión, en condiciones asépticas, evitando la presencia de sangre, pues enmascara el diagnóstico, y por biopsia. Para leishmaniosis visceral las muestras se obtienen por punción esplénica y de médula ósea y por biopsia hepática.
 - Cultivos: Las muestras obtenidas del paciente pueden sembrarse en diferentes medios de cultivo. Esto se realiza principalmente cuando se desea aislar la cepa con fines taxonómicos, para realizar pruebas de susceptibilidad a medicamentos, estudios epidemiológicos y con fines diagnósticos cuando haya alta sospecha clínica y no haya sido detectado el parásito por otros métodos. Con estos fines se han empleado los medios NNN (Novy- McNeal- Nicolle), RPMI 1640 o el Schneider. Este método presenta una sensibilidad menor que la microscopia, pero si esta ha sido negativa y tampoco se detectan anticuerpos circulantes, el aislamiento de la cepa puede ser definitivo.
 - Inoculación en animales de experimentación: Las muestras se pueden inocular intraperitonealmente en animales de laboratorio. Es necesario varios meses de observación para demostrar la presencia del parásito. La inoculación a animales de experimentación se reserva a situaciones de campo, cuando el aislamiento en medios de cultivo corre el riesgo de contaminarse, o cuando no hay disponibilidad de microscopia.
- Indirectos:
 - Intradermorreacción de Montenegro
 - Fluorescencia directa con anticuerpos monoclonales
 - Hibridación en nitrocelulosa
 - Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)
 - Inmunoperoxidasa
 - Inmunofluorescencia indirecta
 - ELISA, ELISA con antígenos recombinantes
 - Contrainmunolectroforesis
 - Western - blot
 - Hemaglutinación indirecta

Los métodos de aislamiento se apoyan en la toma de la muestra biológica y su utilidad ha sido revisada a lo largo de varias décadas. La visualización de protozoos es el método diagnóstico de certeza; todos los demás son complementarios. En la tinción del parásito con coloración de giemsa u otros, los amastigotes se pueden observar intracelularmente o dispersos por el campo. La microscopia de las leishmaniosis es difícil, pues suele haber pocos parásitos en las lesiones, por lo que se requiere un buen entrenamiento y apoyarse en otras técnicas inmunodiagnósticas.

La dificultad que plantea la microscopia ha hecho que se desarrollen otras técnicas indirectas de tinción o detección del parásito, entre ellas la tinción con inmunoperoxidasa, el reconocimiento in situ mediante fluorescencia directa con anticuerpos monoclonales, la hibridación con sondas y la amplificación de DNA mediante PCR. Esta última permite amplificar el ADN del cinetoplasto del parásito a partir de primeros específicos, lo que hace de ella la técnica más sensible. Por regla general, es necesario hibridar el producto de amplificación con sondas específicas para establecer la especie que se analiza. La PCR ha sido utilizada en la detección de *L. donovani*, *L. infantum*, *L. aethiopica*, especies del subgénero *Viannia* y otras especies causantes de leishmaniosis cutáneas en el Nuevo Mundo. Otro de los objetivos de la PCR es hacer el diagnóstico en sangre circulante, para no tener que llevar a cabo el aspirado de médula ósea, pero faltan estudios seriados que determinen si la presencia de macrófagos parasitados en sangre están de forma permanente en el tiempo o están sujetos a fluctuaciones. Es una técnica muy costosa.

El inmunodiagnóstico se basa en la detección de la respuesta celular en el caso de las leishmaniosis cutáneas y la humoral en las viscerales.

La intradermorreacción de Montenegro revela la hipersensibilidad celular, propia de las leishmaniosis cutánea y mucocutánea activas, y por detectar la memoria inmunológica es utilizada en los estudios epidemiológicos para establecer el porcentaje de población que ha entrado en contacto con el parásito. Es una reacción de hipersensibilidad tardía que solamente indica contacto previo y tiene valor en el estudio de lesiones crónicas o evaluaciones epidemiológicas. En la infección por *L. amazonensis* debido al estado de anérgico esta prueba es negativa, lo cual puede ocurrir en la leishmaniosis visceral avanzada debido al deterioro de la inmunidad.

La detección de anticuerpos se realiza en el diagnóstico de la leishmaniosis visceral y mucocutánea. La serología tiene un valor relativo en el control de las leishmaniosis pos-tratamiento. La inmunofluorescencia indirecta (IFI) es la técnica más utilizada y se considera

de referencia para las otras. El ELISA con antígeno recombinante y el ELISA son altamente sensibles y específicos, tienen como ventaja que se pueden procesar muchos sueros de manera simultánea y como desventaja la inestabilidad de las enzimas. La contraelectroforesis es una técnica cualitativa de inmunoprecipitación que tiene una baja sensibilidad y alta especificidad.

El desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas ha permitido encontrar una técnica que sustituya a la punción de médula ósea, el Western-blot, que detecta antígenos de *Leishmania* de 72 a 75 y 123 kda en orina; realizada tanto en enfermos inmunocompetentes como en coinfectados con el VIH. Contamos también con las técnicas rápidas de campo, como la aglutinación en latex y el test de aglutinación directa (DAT) que es una modalidad de aglutinación directa realizada en tarjetas que facilita el procesamiento de un número elevado de muestras.

TRATAMIENTO

Los factores que influyen en la evolución de la enfermedad tienen que ver con la especie de parásito, la inmunidad mediada por células, el estado nutricional de base y las enfermedades, infecciosas o no, concomitantes. Todos estos aspectos condicionan la terapia que se debe seguir y su eficacia. Pero además, las leishmaniosis exhiben distintos grados de susceptibilidad a la terapia. El tratamiento de todas las leishmaniosis se realiza con los mismos compuestos: antimoniales pentavalentes, anfotericina B, pentamidina, paramomicina y aminosidina, pero difieren la posología y ruta de administración.

El tratamiento de las formas tegumentarias se basa en tres aspectos fundamentales: las medidas físicas, las tópicas y las sistémicas. Las primeras abarcan el curetaje de la úlcera y resección completa de la lesión, la terapéutica por calor y la crioterapia seguida de cirugía de la zona. Las segundas incluyen la inyección intralesional de antimoniales pentavalentes hasta conseguir la curación de la úlcera, y las pomadas con paramomicina o aminosidina. El tercer aspecto importante comprende los tratamientos sistémicos.

El tratamiento de elección o de primera línea para todas las formas de leishmaniosis se hace con los antimoniales pentavalentes. Las formas de presentación con que se cuentan son: el antimonio de N-metilglucamina (Glucantime), que contiene 28,3% de Sb⁵ y se presenta en ampullas de 5 mL que tiene 1,5g de la sal y cada 1 mL contiene 85 mg de Sb⁵ y el estibogluconato de sodio (Pentostam) con 32 % del antimonio. Este último se presenta en frascos-ampolla de 100 mL de la sal que contiene 100 mg de Sb⁵ por mL.

Se administran 20 mg de Sb /kg diaria/20 a 28 días. El tratamiento puede repetirse o extenderse según se necesite, fundamentalmente en caso de leishmaniosis visceral. Puede utilizarse la vía intramuscular o la intravenosa. Además, se puede usar otro antimonial denominado meglumine antimonate a las mismas dosis de los anteriores. La inyección intramuscular debe aplicarse muy lentamente y con aguja fina, para evitar dolor y formación de abscesos. Cuando se usa la vía intravenosa se debe tener especial cuidado debido a la posible producción de trombosis, por lo que se aplica lentamente también, pues puede provocar hipersensibilidad, erupción cutánea, fiebre y excitación nerviosa.

Se debe tener cuidado de no administrar la droga en pacientes hipersensibles al antimonio, especialmente si han recibido este compuesto en los 2 meses anteriores. Tampoco es aconsejable administrarlo en niños con enfermedad cardíaca, hepática, renal, con neumonías, tuberculosis, ni en menores de 18 meses. Los efectos secundarios pueden ser anorexia, tos, vómito, debilidad, dolor esternal y lumbar, mialgia y urticaria.

Como tratamiento de segunda línea ante fallas terapéuticas, intolerancia a los antimoniales u otras causas que imposibiliten su uso; se emplea amphotericin B. Se administra con dextrosa al 5 % por vía intravenosa y lentamente. Se usa a la dosis de 0,5 a 1 mg/ kg diario o cada 2 días hasta 8 semanas. Se debe ingresar al paciente para evaluar la eficacia del tratamiento y la posibilidad de reacciones tóxicas, pues con frecuencia se presentan complicaciones. Cuando esto ocurre, es necesario suspender su aplicación, especialmente cuando hay una elevación de urea en sangre circulante. También se ha utilizado, con buenos resultados en leishmaniosis dérmica pos-Kala-azar producida por *L. donovani*, la anfotericina B liposómica (AmBisome). Esta se emplea a la dosis de 3mg/kg diario los primeros 5 días y los días 4 y 21. En caso de niños inmunosuprimidos se usa a la dosis de 4mg/kg diario los primeros 5 días y los días 10, 17, 24, 31 y 38. Tiene muy pocos efectos adversos y su costo es elevado. Tiene buena efectividad en leishmaniosis mucocutáneas y en las cutáneas resistentes a tratamientos.

También se han usado otros medicamentos como la pentamidina, la paramomicina y la aminosidina. El ketoconazol oral ha demostrado tasas de curación del 89 % en Guatemala, donde predomina *L. mexicana*.

Toxoplasma gondii

La toxoplasmosis es una infección producida por *Toxoplasma gondii*, protozoo intracelular de la subclase coccidia. Es causa importante de enfermedad en seres humanos y animales domésticos. Del 5 al 90 % de la

población general, en dependencia de las áreas geográficas, ha estado en contacto con este microorganismo a partir de los 20 a 30 años de edad

Fue descubierto en 1908 por *Nicollle y Manceaux*, en Túnez, en el roedor africano *Ctenodactylus gundii*; simultáneamente *Splendore* en Brasil lo encontró en conejos. Durante aproximadamente 30 años, el parásito fue poco conocido y no se le dio importancia desde el punto de vista humano. En Cuba, lo describe por primera vez *Campuzano* en 1913, en el hígado y el bazo de un perro, y en 1943, *Cardelle* reporta dos niños con diagnóstico de toxoplasmosis. *Janku* en 1923, en Praga, descubrió la coriorretinitis toxoplásmica y se informó el primer caso de una niña recién nacida. Posteriormente *Wolff y cols.* en 1939 demostraron, que el parásito causaba meningoencefalitis congénita. Luego, un paso muy importante se dio en 1948, cuando *Sabin y Feldman* establecieron la primera técnica serológica de diagnóstico. Un año después, *Frenkel* descubrió una prueba de hipersensibilidad, útil tanto para detectar las formas crónicas como para los estudios epidemiológicos. En 1970, *Frenkel* en Estados Unidos y *Hutchison*, en Inglaterra, lograron establecer su verdadera forma de transmisión en la naturaleza, al encontrar que *T. gondii* era un parásito del intestino de los gatos y las formas infectantes salían en las materias fecales de estos animales.

CAUSA

T. gondii pertenece al *filum apicomplexa*, clase *sporozoa* y familia *Sarcocystidae*, la cual incluye los géneros *Sarcocystis* y *Toxoplasma*. El parásito adopta diferentes estados según la fase de su desarrollo: trofozoito (antes taquizoito), quistes hísticos y ooquistes. Su nombre se deriva de la palabra griega "toxón", que significa arco, por su morfología curva o de medialuna.

En la infección aguda se encuentra la fase proliferativa o trofozoítica donde se puede observar su forma arqueada, cuando se hacen coloraciones con

Wright-Giemsa o inmunoperoxidasa. Estos parásitos extraepiteliales se multiplican rápidamente en las células nucleadas de cualquier mamífero. Cuando el huésped desarrolla inmunidad, cesa la multiplicación de los trofozoitos y da lugar a la formación de quistes hísticos, que son las formas predominantes en las infecciones crónicas. Estos poseen una membrana propia, de forma generalmente redondeada, algunas veces alargada. En su interior se encuentran cientos de parásitos conocidos como bradizoitos. Pueden encontrarse en cualquier órgano, pero predominan en el Sistema Nervioso Central (SNC) y en el tejido muscular, donde persisten en fase de latencia durante toda la vida.

Los ooquistes, son formas ovales que se eliminan por las heces de los gatos (únicos huéspedes definitivos del *T. gondii*), que han ingerido quistes hísticos u ooquistes esporulados. Después de ingerir alguna de estas formas del parásito, sufre en las células epiteliales de su intestino un ciclo asexual y luego un ciclo sexual, eliminándose en sus heces millones de ooquistes diarios durante 1 a 3 semanas a partir de los 15 a 25 días de producirse la infección. Cuando estos esporulan se vuelven infecciosos en el suelo húmedo a una temperatura comprendida entre 4 y 37°C durante alrededor de un año. El calor seco a temperaturas superiores a los 66°C, los destruye (Fig. 116.11).

EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA

Las principales vías de transmisión al hombre son la oral y la transplacentaria. La infección suele producirse por ingestión de carne (fundamentalmente de cerdo o cordero y raramente de ternera), que contiene quistes hísticos, o de vegetales u otros productos contaminados con ooquistes esporulados a partir de materia fecal de gatos infectados. No se ha descrito el contagio interhumano. Una vez ingeridos, la pared de los quistes hísticos, o de los ooquistes, es destruida por las enzimas digestivas, con lo cual se liberan los taquizoitos. Estos se diseminan por vía

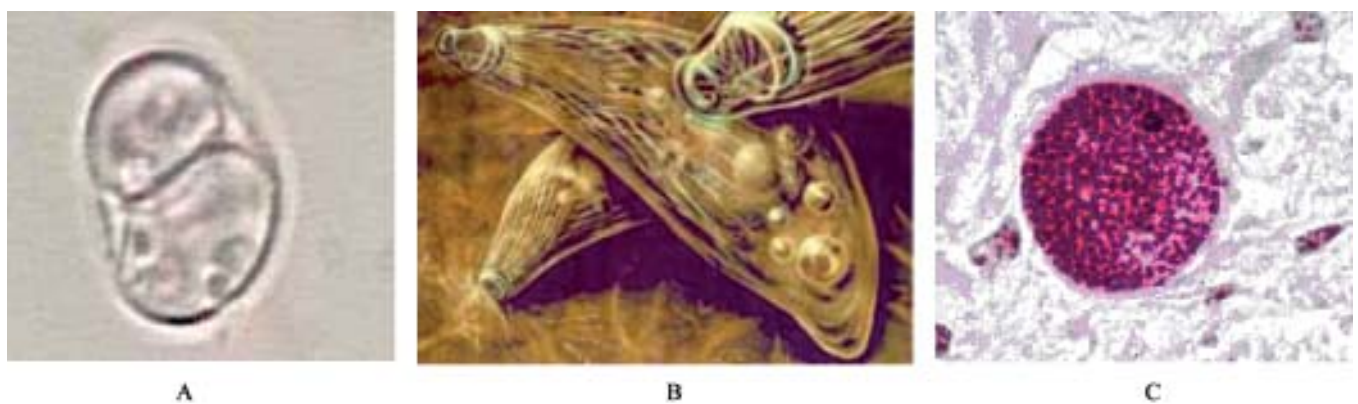


Fig. 116.11. A. Ooquiste (forma de transmisión por heces de felinos). B. Taquizoitos (forma aguda). C. Quiste (forma crónica).

hematógena o linfática tras invadir las células del epitelio intestinal y pueden alcanzar cualquier órgano, aunque se localizan sobre todo en los músculos esqueléticos, el corazón y el cerebro. Los taquizoitos se multiplican en el interior de las células y, al lisarlas, invaden por contigüidad las células próximas y pueden permanecer viables durante períodos muy prolongados en el interior de los macrófagos. El cese de la multiplicación coincide con la aparición de la respuesta inmunitaria (humoral y celular). Como consecuencia, los taquizoitos se enquistan, forma en la que pueden permanecer viables durante toda la vida del paciente. La proliferación de los taquizoitos se puede prolongar más tiempo en el SNC y en la retina de los pacientes, debido a la dificultad de los anticuerpos para alcanzar estas localizaciones o en caso de que la primoinfección se produzca en el huésped inmunodeprimido. Las reactivaciones coinciden con depresiones transitorias o permanentes de la inmunidad celular; la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en fases avanzadas es el ejemplo más paradigmático. Se ha demostrado la posibilidad de adquirir una toxoplasmosis también a partir de transfusiones de productos hemáticos (sangre total o leucocitos) proveniente de pacientes en fase de diseminación hematógena o bien a través de órganos trasplantados que contengan quistes del parásito. También se ha descrito la inoculación accidental en personas de laboratorio. Los taquizoitos pueden sobrevivir hasta 50 días en sangre total citrada y conservada a 4°C.

La toxoplasmosis congénita se transmite por vía transplacentaria y la condición necesaria es que la madre sufra durante el embarazo una diseminación hematógena. Ello ocurre cuando la madre adquiere una primoinfección durante el embarazo y, mucho más raramente, si como consecuencia de una inmunodepresión coincidente con el embarazo se reactiva una toxoplasmosis latente. La probabilidad de una primoinfección durante el embarazo es de 0,5 a 1 %, con independencia del área geográfica. La probabilidad global de transmisión maternofetal es del 50 %, aunque parece ser considerablemente inferior durante el primer trimestre y superior durante el último, y puede reducirse al 5 % o menos si la infección de la madre se detecta y se administra el tratamiento adecuado. La incidencia global de infección por *Toxoplasma* es de 1 a 3 por cada 1 000 nacidos vivos.

La toxoplasmosis de los pacientes inmunocomprometidos, principalmente con el SIDA, aunque puede ser primaria, habitualmente resulta de la reactivación de quistes latentes en diversos tejidos.

En resumen, la transmisión es fundamentalmente por:

- Vía oral, a través de la ingesta de carnes, verduras, agua, huevos, leche, etc., contaminados por ooquistes o que contienen quistes hísticos y manipulación de excretas de gatos.
- Vía maternofetal o transplacentaria, que da origen a la toxoplasmosis congénita.
- Vía de transfusiones sanguíneas y recepción de órganos de un donante seropositivo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones transcurren en forma asintomática o con ligera sintomatología no específica. Son frecuentes los hallazgos ocasionales de anticuerpos circulantes, sin que previamente hubieran existido síntomas de la infección inicial. Las infecciones crónicas son más frecuentes que las agudas. Las principales formas clínicas de la enfermedad son:

Toxoplasmosis aguda. La forma aguda generalizada o febril exantemática es rara y con frecuencia no se diagnostica. Después de un período de incubación de unos 5 a 18 días, aparece bruscamente un síndrome febril de tipo séptico, con fiebre alta, escalofríos, sudación, cefalea, astenia y anorexia, rara vez exantema. Es frecuente, además, el dolor faríngeo, tos y expectoración. En los casos severos se presentan trastornos gastrointestinales, como dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarreas o constipación. Existe compromiso de los ganglios mesentéricos, los cuales aumentan de tamaño. Si la vía de entrada por inoculación accidental es la mano, aparece linfadenitis epitroclear y axilar y al tercer día, erupción cutánea maculopapular generalizada, no pruriginosa, sin compromiso de palmas y plantas. Con frecuencia se presentan mialgias y artralgias. En casos severos la enfermedad se puede manifestar clínicamente como una encefalitis, hepatitis o miocarditis.

Toxoplasmosis ganglionar o linfática. Es la forma clínica más común de la toxoplasmosis adquirida y se presenta principalmente en niños y adultos jóvenes. Puede transcurrir inicialmente en forma asintomática o con ligeros síntomas. El período de incubación varía entre 2 semanas y 2 meses. El cuadro clínico más frecuente es un síndrome febril con las características descritas en la forma aguda, en el cual predominan las poliadenopatías. Los ganglios linfáticos más fácilmente reconocibles son los cervicales, suboccipitales, de la cadena espinal y con menor frecuencia, en otros sitios.

Los ganglios están aumentados de tamaño, de consistencia dura y dolorosa. A veces está asociada a faringitis de tipo granulomatosa. En general la evolución es benigna, y después de varias semanas o meses desaparece el cuadro característico, aunque persisten por

mucho tiempo la astenia y las adenopatías. Excepcionalmente existen complicaciones graves. Durante la enfermedad se presenta anemia moderada y leucopenia con linfomonocitosis, que tarda varios meses en desaparecer. La toxoplasmosis ganglionar puede confundirse con mononucleosis infecciosa, por este motivo se llama también forma pseudomononucleósica. Las pruebas hacen el diagnóstico diferencial entre las dos entidades. Existen también formas más benignas en las que prima el cuadro ganglionar, pero con fiebre baja o sin ella. Generalmente esta forma es transitoria y en muchos casos pasa inadvertida.

Toxoplasmosis ocular. Esta localización es muy común y muchas veces la única manifestación de la toxoplasmosis. Se considera la causa de aproximadamente la tercera parte de las coriorretinitis. La toxoplasmosis ocular aparece a cualquier edad y se considera que puede ser debida a una infección prenatal, con recidivas posteriores. La localización ocular de la toxoplasmosis adquirida después del nacimiento es rara. La complicación al nivel ocular puede aparecer tanto por infecciones agudas como crónicas.

La lesión ocular se caracteriza por inflamación granulomatosa del tracto uveal, la cual comienza por la retina y luego compromete la coroides. Cuando existe la ruptura de un quiste, la retinocoroiditis presenta reacción inflamatoria intensa, que tiende a la cicatrización. La ruptura es súbita y desaparece en 4 a 6 semanas. En pacientes con inmunodeficiencia hay necrosis celular por proliferación de taquizoitos y se desencadena reacción inflamatoria menor que la producida en casos de ruptura del quiste en individuos inmunocompetentes. Esta inflamación dura semanas o meses. La retinocoroiditis por lo general es unilateral, de preferencia en la región macular. La lesión es casi siempre redondeada con bordes pigmentados y la parte central blanquesina. Pueden aparecer focos múltiples o afectar la región peripapilar. Se manifiesta en la mayoría de los casos en forma aguda, con disminución brusca de la visión y fenómenos inflamatorios. El humor vítreo está turbio, lo cual dificulta el estudio del fondo de ojo y muchas veces se debe esperar a que se aclare, para observar la lesión. Son frecuentes las recidivas y se pueden ver cicatrices de lesiones anteriores, con abundante acúmulo de pigmento. Las recidivas pueden ser debidas principalmente a la deficiencia inmunitaria temporal, desencadenada por varios factores, entre los cuales se mencionan: las drogas inmunosupresoras, traumatismos, alteraciones del estado general, etc.

En casos severos se puede presentar desprendimiento de retina y vítreo hemorrágico. Con menos frecuencia se encuentra la uveítis anterior que llega a dar

glaucoma secundario, sinequias o cataratas. La iridociclitis, como compromiso único, se considera que no se debe a toxoplasmosis.

En las lesiones crónicas existe inflamación difusa, la cual tiende a persistir por mucho tiempo, produciendo pérdida progresiva de la visión, que en algunos pacientes puede llegar hasta la ceguera.

Toxoplasmosis congénita. Cuando la madre se infecta por primera vez durante el embarazo, los parásitos invaden las células y se presenta parasitemia en todos los órganos, incluyendo la placenta, y por lo tanto, existe el riesgo de transmisión congénita en el 65 % de los fetos cuyas madres tuvieron la infección en el último trimestre. Esta cifra baja a 25 y 17 %, cuando la infección fue adquirida en el segundo y primer trimestres. La infección en la madre es generalmente benigna o transcurre asintomática; si fue adquirida antes de la gestación, el niño no desarrolla infección congénita. También se acepta que una madre que parió un niño con toxoplasmosis, no vuelve a tener otro con la enfermedad. Se han descrito casos de abortos o mortinatos en infecciones recientes, pero no hay evidencia definitiva de abortos a repetición, asociados a la toxoplasmosis. La infección congénita ocurre casi exclusivamente cuando la mujer embarazada adquiere la infección siendo seronegativa.

De los recién nacidos infectados, 70 % son asintomáticos, 20 % tienen una forma aguda generalizada o secuelas neurológicas y el 10 % presentan compromiso ocular solamente. Los síntomas que aparecen en el recién nacido dependen del momento de la infección del feto. Existen tres etapas: infección generalizada, encefalitis aguda y secuelas irreversibles.

- Infección generalizada. Si la infección ocurre al final del embarazo, se produce una forma generalizada aguda. Aproximadamente la mitad de los recién nacidos son prematuros o de bajo peso, con un cuadro clínico de tipo séptico caracterizado por fiebre, hepatomegalia y esplenomegalia, ictericia y en algunos casos miocarditis o neumonía intersticial. Alrededor del 80 % de ellos tienen LCR normal. No se presenta exantema y raras veces existe compromiso neurológico y ocular. La mortalidad en estos niños es muy elevada y llega al 12 % si no se hace tratamiento. En otras ocasiones, la infección es poco manifiesta y puede pasar inadvertida, solo se detecta si se encuentra un niño prematuro sin ninguna otra sintomatología en el momento del nacimiento.
- Encefalitis aguda. Cuando la infección fetal ocurre alrededor de la mitad del embarazo, la etapa de generalización sucede dentro de la vida intrauterina y en el momento del nacimiento se encuentra sintomatología de encefalitis. En los

casos benignos, el niño puede tener peso normal y presentar pocas manifestaciones de la enfermedad, pero después de varias semanas se vuelve apático, con dificultad para comer y ocasionalmente desarrolla convulsiones.

En la toxoplasmosis subclínica la secuela más importante es la retinocoroiditis. Se encuentra en el 75 % de los casos con lesiones oculares a los 11 años después del nacimiento. A la radiografía se observan las calcificaciones cerebrales. Cuando hay hipertensión endocraneana se desarrolla hidrocefalia.

En los casos graves es común encontrar al recién nacido con hidrocefalia y los signos y síntomas de encefalitis aguda, retinocoroiditis y anormalidades en el LCR.

Las manifestaciones viscerales pueden existir, pero no son predominantes. Más tarde se encuentran las calcificaciones intracraneanas y se observa retardo sicomotor.

- Secuelas irreversibles. En los casos en que la infección se adquiere al principio del embarazo, cuando se está formando la placenta, el parásito pasa al feto y se desarrolla la enfermedad en la vida intrauterina. Toda la infección generalizada y los daños ocurren en el feto y en el momento del nacimiento el niño presenta las secuelas. Las manifestaciones de la enfermedad, encontradas al nacer, dependen del momento y de la intensidad de la invasión. En las formas leves, las manifestaciones aparecen un tiempo después del nacimiento, en la edad escolar y aún más tarde. Si existe la infección crónica, el paciente presenta pérdida progresiva de la visión, como consecuencia de la retinocoroiditis.

En otros casos se encuentran lesiones más graves, pero con manifestaciones tardías, como epilepsia, retardo en el desarrollo neurológico, retinocoroiditis y calcificaciones cerebrales. En los casos severos, el niño puede nacer con macrocefalia o microcefalia, retraso en su desarrollo, microftalmía, estrabismo y placas de retinocoroiditis.

Otras localizaciones de la toxoplasmosis. En algunos casos la toxoplasmosis se manifiesta clínicamente como una enfermedad que afecta un solo órgano, distinta a las formas ocular o ganglionar, descritas con anterioridad. Esto puede ocurrir a pesar de que haya existido una diseminación, que transcurrió en forma subclínica o clínica no reconocida. Entre los cuadros clínicos predominantes en un órgano, se pueden mencionar:

- Toxoplasmosis pulmonar. Presenta un cuadro de neumonía intersticial, especialmente en la infección congénita y en pacientes inmunocomprometidos.

- Miocarditis o pericarditis. Asociada principalmente con infección congénita, pacientes inmunosuprimidos y, en ocasiones, en infección aguda severa.
- Toxoplasmosis cerebral. Aparece en pacientes inmunodeprimidos. Existe en estos casos una encefalitis clínica con la enfermedad generalizada o sin ella. En pacientes con SIDA casi siempre se presenta la encefalitis.
- Hepatitis. Entidad clínica independiente, que puede presentar focos de necrosis. Lo mismo puede ocurrir en otros órganos.

Toxoplasmosis en el paciente inmunodeprimido.

Cuando existe una inmunosupresión, se pueden desarrollar dos tipos de enfermedad: infección primaria severa e infección crónica que se recrudece. En el primer caso, el paciente que no estaba infectado, adquiere el parásito del suelo o de la carne, o lo recibe por un trasplante; la infección se desarrolla sin que la inmunidad la controle y es generalmente fatal.

En los casos de recrudecimiento, la infección es endógena. En estos pacientes se desarrolla principalmente una encefalitis con lesiones múltiples y algunas veces focales, que simulan un absceso o tumor, que puede ser demostrado radiológicamente. En otros, puede ocurrir neumonía, miocarditis, retinocoroiditis progresiva u otras manifestaciones orgánicas. En pacientes con SIDA, la complicación más común ocurre también al nivel del SNC y constituye una de las infecciones oportunistas más importantes en estos pacientes.

Diferentes autores estiman que la toxoplasmosis del SNC se encuentra en alrededor del 40 % de los enfermos de SIDA. El cuadro clínico de la encefalitis es de tipo focal en la mayoría de los casos. Las anormalidades neurológicas incluyen hemiparesia, hemiplejía, pérdida de sensibilidad, parálisis de los nervios craneales, convulsiones, afasia, ataxia, confusión y letargia. Los síntomas neurológicos pueden estar asociados a fiebre. En algunos casos existen signos meníngeos. En el LCR no se encuentran leucocitos o son escasos y la glucosa es normal. Ocasionalmente están aumentadas las proteínas. En los casos severos la toxoplasmosis es fatal.

También pueden tener un recrudecimiento de la enfermedad los pacientes que reciben grandes dosis de corticosteroides, inmunosupresión para trasplante, terapia con antimetabolitos, agentes alquilantes para leucemia, linfoma o para tumores malignos.

INMUNIDAD

Algunos animales presentan resistencia natural a la infección y todos los huéspedes, incluyendo al hombre, aumentan la resistencia con la edad; tal sucede con

las madres, que generalmente son asintomáticas, a diferencia de los niños, que con mayor frecuencia desarrollan la enfermedad.

Los huéspedes que albergan al parásito, desarrollan gran actividad inmunitaria. Esto se logra en la infección inicial, por la activa reproducción intracelular y destrucción de las células con salida de los parásitos. A medida que se estimula la respuesta inmune, esta reduce al parásito a formar quistes en los tejidos; en este momento los trofozoitos extracelulares son lisados por la acción de los anticuerpos y el complemento.

Aunque la inmunidad mediada por anticuerpos es efectiva contra el parásito, se considera más importante la inmunidad celular. Hay evidencia de que los linfocitos T secretan sustancias específicas que inhiben o matan los parásitos. Se ha demostrado que se produce interferón y que también actúa contra ellos y estimula los macrófagos para inhibirlos o matarlos. Algunos autores dudan sobre el papel de los macrófagos en la inmunidad contra *Toxoplasma*. La hipersensibilidad de tipo retardado, que se comprueba con la toxoplasmosis, tiene gran importancia en algunos momentos de la infección, pues por este mecanismo las sustancias antigénicas, al interactuar con los linfocitos sensibilizados, inician un proceso inflamatorio de tipo celular, que puede causar lesiones y aún necrosis. La inmunidad mediada por células es deprimida por la acción de corticosteroides y otros inmunosupresores pudiendo desencadenar la enfermedad. Alrededor de los quistes intactos no existen reacciones inflamatorias, pero cuando el equilibrio inmunológico se altera, especialmente por un estado de inmunodeficiencia, los quistes se rompen, con liberación de bradizoitos, y algunas sustancias presentes en el quiste desencadenan una reacción inflamatoria.

DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN

La toxoplasmosis es una enfermedad de difícil diagnóstico parasitológico, pues no es fácil demostrar el agente causal, y establecer la relación infección-enfermedad. Clínicamente se debe diferenciar de varias entidades, de acuerdo con la localización de las lesiones predominantes. En la toxoplasmosis aguda se requiere hacer un diagnóstico diferencial con cualquier síndrome febril con exantema o sin ella, especialmente con aquellos que presentan adenopatías, como mononucleosis infecciosa, por tener cuadros clínicos que se confunden. También se puede comportar como una fiebre tifoidea o una brucelosis.

La faringitis, las adenopatías y la fiebre pueden ser clínicamente indistinguibles de las causadas por los estreptococos β -hemolíticos del grupo A; sin embargo,

la detección de estos en la orofaringe no descarta la mononucleosis infecciosa. Cuando no hay anticuerpos heterófilos, el síndrome mononucleósico puede ser debido al citomegalovirus (CMV) que, aunque es menos probable como causa de faringitis, puede dar lugar a una linfocitosis atípica con hepatoesplenomegalia y hepatitis. El diagnóstico de una infección primaria por el CMV depende de la demostración de los anticuerpos IgM antiCMV o del aislamiento del virus en la sangre periférica. También la toxoplasmosis, el virus de la hepatitis B o el de la rubéola, al igual que las linfocitosis atípicas asociadas a reacciones medicamentosas, pueden producir síndromes mononucleósicos sin anticuerpos heterófilos.

Se han observado cuadros similares a la mononucleosis en casos de infección primaria por el VIH. En casi todos estos pacientes existen otras manifestaciones clínicas que ayudan a establecer el diagnóstico correcto. La forma ganglionar semeja con frecuencia linfomas incipientes. En los casos severos que presentan encefalitis, hepatitis, neumonitis o miocarditis, se deben descartar otras causas que tengan estos mismos cuadros clínicos. Cuando existe compromiso ocular, es necesario considerar todas las causas de uveítis endógena, en especial la tuberculosis, histoplasmosis, sífilis y citomegalovirus.

La toxoplasmosis congénita presenta una gama de manifestaciones clínicas, según la intensidad de la infección, el momento de su aparición y las secuelas. En el recién nacido se deben descartar enfermedades como sífilis, sepsis, eritroblastosis fetal, infecciones por virus de inclusión citomegálica y otras entidades. En todo niño con encefalitis es necesario pensar en toxoplasmosis.

Diagnóstico de la toxoplasmosis congénita. Para la toxoplasmosis congénita se ha desarrollado una técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) con un conjugado específico para detectar Ac de la clase IgG transferidos por la madre, de los IgM producidos por el feto infectado. También se encuentran los Ac IgM en los casos agudos no congénitos. Los Ac de la clase IgM persisten varios meses. Se debe tener precaución con esta última prueba, pues presenta reacciones falsas positivas y negativas. La determinación de estos Ac de tipo IgM se conoce como prueba de Remington. Títulos mayores de 1:64 son significativos. La reacción positiva lleva al diagnóstico temprano de la infección. Estos Ac persisten por varios meses hasta que posteriormente desaparecen y son reemplazados por Ac IgG. El factor reumatoideo puede dar resultados falsos positivos para la prueba Remington.

Con la reacción de Sabin y Feldman y con el IFA se puede detectar actividad de la infección cuando los títulos ascienden con intervalos de 2 a 3 semanas. Se

considera aumento significativo cuando el título se eleva en 4 diluciones por encima del anterior (ej. del título 1:16 a 1:256). Estas pruebas son de gran ayuda en el diagnóstico, pero se deben considerar aisladamente, en especial si se piensa en el tratamiento.

Cuando los títulos son bajos, generalmente ocurre una infección latente y no hay actividad. Los títulos notoriamente altos o cuando existe elevación progresiva, tienen correlación con las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Es importante anotar que el seguimiento del paciente después del tratamiento, debe ser exclusivamente clínico, ya que las reacciones serológicas cambian poco a causa de la terapia.

La interpretación de los niveles de anticuerpos IgG en el RN suele ser difícil debido a que los maternos pueden encontrarse en el niño durante el primer año de vida. Los anticuerpos IgM frente a *T. gondii* pueden detectarse por ELISA de doble sandwich, que es el método preferido, la fluorescencia indirecta del anticuerpo IgM (IgM-FIA) y otros análisis de inmunoabsorción. En los países con elevada prevalencia de toxoplasmosis se ha intentado establecer el diagnóstico de la infección congénita antes del parto, para lo cual se han obtenido muestras de sangre fetal y de líquido amniótico con objeto de hacer análisis de reacción en cadena de la polimerasa para el ADN de *Toxoplasma* o intentar cultivar el microorganismo en cultivos celulares o mediante inoculación a ratones.

En el recién nacido se consideran de valor diagnóstico para infección congénita, los siguientes casos:

- Cuando los títulos, con las reacciones anotadas, son más elevadas en el recién nacido que en la madre, entendiéndose por título más alto cuando hay diferencia en 4 diluciones.
- Cuando durante los meses siguientes al nacimiento, el niño eleva progresivamente los títulos de Ac. Si los Ac del niño correspondían a los transferidos pasivamente por la madre, van disminuyendo, hasta que se hacen negativos después de 6 o más meses.
- Cuando el niño presenta títulos notablemente elevados, por ejemplo 1:16 000 o mayores.
- Cuando al recién nacido se le detectan Ac específicos de la clase IgM. Esta prueba es considerada como un método precoz para detectar infección congénita, aunque no es totalmente segura. Para detectar estos Ac IgM se utilizan las técnicas de ISAGA (immunosorbent agglutination assay), la prueba de ELISA o la inmunofluorescencia indirecta (IFI).

En la mujer en gestación, en relación con la posibilidad de transmitir la infección al feto, se le da importancia a las reacciones serológicas, cuando al iniciar el embarazo estaban negativas y se hicieron positivas durante los siguientes meses.

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO

Las medidas más importantes para prevenir la toxoplasmosis congénita son la educación de las mujeres en edad fértil y la identificación de las embarazadas recién infectadas. Las embarazadas deben evitar contactos con las camadas de gatos y otras áreas contaminadas con sus heces. La carne debe ser cuidadosamente cocinada antes de consumirla, y después de manipular carne cruda o productos no lavados debe procederse al lavado de manos cuidadoso. En las mujeres con riesgo de infección primaria debe hacerse una detección selectiva de la infección durante el embarazo. Las infectadas durante el primer o segundo trimestre deben recibir asesoramiento sobre los métodos terapéuticos disponibles y sobre la posible interrupción del embarazo.

Aunque los estudios son limitados, los datos indican que la administración de tratamiento durante el embarazo podría ser beneficioso para el feto. Para la prevención de la transmisión de la infección materna al feto se ha utilizado espiramicina. En fases avanzadas de la gestación también se han utilizado pirimetamina y sulfamidas para tratar al feto infectado.

En comparación con controles históricos, parece que el tratamiento de los RN sintomáticos y asintomáticos puede mejorar su pronóstico final. Por tanto, se recomienda que, tras consultar con un experto, se instaure un tratamiento con pirimetamina (1 mg/kg/d v.o., máximo 25 mg), sulfadiacina (85 a 100 mg/kg/d v.o., divididos en 2 dosis, máximo 4 g) más leucovorin (10 mg v.o., 3 veces a la semana). La administración de corticoides en presencia de inflamación es discutible y debe considerarse de forma individualizada.

La mayoría de las personas inmunocompetentes no requieren tratamiento, a menos que presenten enfermedad visceral o síntomas intensos persistentes. Sin embargo, el tratamiento específico está indicado para la toxoplasmosis aguda de los recién nacidos, las mujeres embarazadas y los pacientes inmunodeprimidos.

Tratamiento de la mujer embarazada y de la toxoplasmosis congénita. Si la mujer embarazada adquiere la infección durante el embarazo, el tratamiento puede reducir la frecuencia y la severidad de la infección fetal, por lo tanto, se debe hacer un diagnóstico cuidadoso y oportuno antes de administrar el tratamiento. Si el niño nace con una toxoplasmosis activa, debe tratarse.

- Espiromicina. Es un antibiótico del grupo de los macrólidos que es menos tóxico que la pirimetamina, por lo que está indicado para reducir la frecuencia de la transmisión fetal de *T. gondii*. Tiene buena concentración en la placenta, pero no atraviesa la barrera placentaria y por lo tanto, no trata al feto.

La dosis en la mujer embarazada es de 3 g diarios por vía oral, repartidos en varias dosis. Las reacciones secundarias de este antibiótico son principalmente de tipo gastrointestinal con náuseas, vómito, anorexia y diarrea. En algunas ocasiones, hay mareo, escalofrío y enrojecimiento de la cara. Para el niño recién nacido la dosis de espiramicina es de 100 mg/kg/día, para repartirla en 2 ó 3 dosis al día, durante 4 a 6 semanas, algunas veces se alterna con la pirimetamina-sulfadiazina.

- Pirimetamina-sulfadiazina. Se debe hacer un diagnóstico preciso de la infección para administrar estos medicamentos en la mujer embarazada. Si existe infección del feto durante el primer trimestre de la gestación, las probabilidades de supervivencia fetal son pocas y además existe un riesgo con la pirimetamina en este período, por la posibilidad, que produzca malformaciones congénitas, aunque esto solo se ha demostrado en animales, pero no se ha confirmado en los seres humanos. Con las sulfas también se debe tener precaución, especialmente en los últimos meses del embarazo. En caso de suministrar tratamiento con estos medicamentos se debe administrar ácido fólico. En el niño que nace con la toxoplasmosis se hace tratamiento con las dosis mencionadas para ellos. Si existe hidrocefalia progresiva, puede ser necesario practicarle procedimientos quirúrgicos para hacer derivación de la circulación del LCR. También se deben tratar a los lactantes nacidos de madres positivas, que aunque asintomáticos, tienen Ac IgM al nacer o que procedan de madres con títulos elevados durante el período perinatal con sospecha de haber adquirido la infección durante el embarazo.

El régimen más efectivo es una combinación de pirimetamina (25 a 100 mg/día v.o. durante 3 ó 4 semanas en los adultos; 2 mg/kg durante 3 días y después 1 mg/kg/día hasta un máximo de 25 mg/día durante 4 semanas para los niños) más sulfadiazina (1 a 1,5 g v.o. 4/día en los adultos; 100 a 200 mg/kg/día en tomas fraccionarias para los niños). La pirimetamina puede deprimir la función de la médula ósea, aunque el riesgo se puede disminuir mediante la administración simultánea de leucovorín i.m. (no de folato, que bloquea el efecto terapéutico), 10 mg diarios para los adultos, y 5 a 10 mg cada 3 días para los niños. Los pacientes con toxoplasmosis ocular deben recibir también corticosteroides. Los lactantes con infección congénita deben ser tratados con pirimetamina cada 2 ó 3 días y sulfamida diaria durante un año. El tratamiento de las embarazadas

con infección aguda disminuye la incidencia de infección fetal. Sin embargo, la pirimetamina no se debe emplear durante las 14 a 16 primeras semanas de gestación. La espiramicina (3 a 4 g/día v.o. durante 3 a 4 semanas) se ha utilizado con seguridad y eficacia en mujeres embarazadas, pero es menos efectiva que las combinaciones de pirimetamina-sulfonamida y no cruza la placenta.

La toxoplasmosis como causa de aborto habitual es motivo de controversia y muchos autores no aceptan esta posibilidad; por este motivo, se debe demostrar la infección cuidadosamente antes de hacer un tratamiento. Los casos conocidos en la literatura médica son pocos; cuando se confirman, la quimioterapia antitoxoplásmica se debe administrar durante 8 semanas, incluyendo ácido fólico, el cual se continúa por 2 semanas más. Mientras se administran estas drogas ha de evitarse el embarazo y la concepción siguiente se plantea por lo menos un mes después de finalizado el tratamiento.

***Plasmodium* (paludismo o malaria)**

Introducción

Malaria es una enfermedad conocida desde tiempos remotos. Su nombre se le atribuye por su relación con "aires malsanos" de lagunas y pantanos, malaria (mal aire) y paludismo (palustre o pantano).

Lo primero que se recoge en la historia es el hallazgo del pigmento malárico en las vísceras, pero fue *Luis Alfonso Laverán* quien en 1880 observó por primera vez el parásito en los glóbulos rojos de un soldado en Argel.

En el mundo mueren millones de niños cada año por esta parasitosis. En Cuba, hace alrededor de 3 décadas no se reportan casos de malaria autóctona, sin embargo, existen casos esporádicos de malaria importada debido a la entrada de viajeros desde zonas endémicas, por lo que es necesario mantener la vigilancia en relación con el diagnóstico precoz y oportuno.

AGENTE CAUSAL

La malaria tiene como agentes causales esporozoarios del género *Plasmodium*. Entre las especies que parasitan al hombre se encuentran *P. falciparum* y *P. vivax* que resultan las más frecuentes y *P. ovale* y *P. malariae* que solo tienen importancia regional.

Los *Plasmodium* tienen 3 formas de vida:

Trofozoitos: Formas que constan de citoplasma de color azul y el núcleo o cromatina de color rojo, como una masa única y compacta. El citoplasma en los parásitos jóvenes tiene forma de anillo y en los adultos tiene aspecto ameboides o en banda, lo cual depende de la especie de *Plasmodium*. El espacio sin teñir en el anillo contiene la vacuola digestiva que no toma los colorantes.

Esquizontes: Según el grado de maduración presentan 2 o más masas de cromatina. El citoplasma rodea cada masa de cromatina. Al finalizar la división de la cromatina, el esquizonte está constituido por un cúmulo de merozoitos. Cuando la infección es por *P. falciparum* los esquizontes en sangre periférica se observan solo en los casos graves.

Merozoitos: Se liberan tras la ruptura del esquizonte cuando este ha llegado a su madurez. Tienen forma oval y miden 1,5 micras de longitud por 1 de diámetro. La membrana está formada por dos capas y por dentro de la interna están los microtúbulos, los cuales ofrecen rigidez al parásito.

Gametocitos: Son redondeados excepto los de *P. falciparum* que son alargados. Ocupan casi todo el hematíe o pueden observarse libres. El citoplasma es voluminoso, de color azul y contiene pigmento malárico. La cromatina puede verse como una masa única o difusa.

CICLO SEXUAL

El parásito se mantiene en la naturaleza a través de un ciclo sexual o esporogónico en el mosquito hembra del género *Anopheles* u hospedero definitivo, y otro asexual o esquizogónico en el hombre u hospedero intermediario.

Ciclo esporogónico: Ocurre en las hembras de mosquito del género *Anopheles*, las cuales se infectan al ingerir sangre de una persona parasitada que tenga circulando microgametocitos y macrogametocitos. En el estómago del mosquito ambas formas maduran, ocurre la fecundación y se forma el huevo o cigote, que evoluciona hasta ooquiste donde la cromatina y el citoplasma se dividen para constituir gran cantidad de elementos filamentosos o esporozoitos. Cuando el ooquiste se rompe, se liberan los esporozoitos, que se diseminan por el cuerpo del mosquito para localizarse preferentemente en sus glándulas salivares. Allí permanecen hasta que a través de una picadura los inoculan al huésped susceptible u hospedero intermediario.

Ciclo esquizogónico: Comienza cuando los esporozoitos provenientes del hospedero definitivo o vector, penetran en los capilares de la piel del hombre a través de la picadura, lo cual ocurre generalmente en el horario nocturno. Los esporozoitos pasan rápido a la circulación donde permanecen aproximadamente 30 min, antes de invadir los hepatocitos. A partir de ahí comienza una fase conocida como preeritrocítica. En la célula hepática el parásito se multiplica para conformar el esquizonte tisular primario. Este contiene múltiples núcleos rodeados de citoplasma; al llegar a la madurez, después de 6 a 12 días, se rompe para liberar miles de merozoitos tisulares, los cuales pasan a la circulación para invadir los eritrocitos. En

las especies de *P. vivax* y *P. ovale*, los merozoitos tisulares se pueden desarrollar lentamente pudiendo permanecer latentes por varios meses; estas formas se denominan hipnozoitos. Estas formas son responsables de las recaídas cuando salen tardíamente a la circulación, en ocasiones hasta 3 años después de la primoinfección. La etapa eritrocítica comienza cuando los merozoitos procedentes de los esquizontes tisulares primarios invaden los hematíes donde atraviesan por las formas de trofozoitos, esquizontes y gametos. Para lograrlo, los parásitos utilizan la hemoglobina en su nutrición y el producto residual de ese proceso se conoce como pigmento malárico o hemozoína, que a la observación se ven como cúmulos de color café oscuro. En el *P. falciparum* la formación de esquizontes ocurre en capilares adheridos a vísceras, por lo que la visualización de estas formas en sangre periférica indican parasitemia elevada o signo de gravedad. La ruptura de los esquizontes hemáticos con liberación de merozoitos ocurre generalmente cada 48h en *P. vivax*, *P. falciparum* y *P. ovale* y cada 72h en el *P. malariae*. Los merozoitos provenientes de estos esquizontes invaden nuevos hematíes para comenzar un nuevo ciclo eritrocítico. Algunos merozoitos debido a su constitución genética se transforman en gametocitos o forma infectante para los mosquitos. Si el vector logra picar al hombre enfermo comenzaría de nuevo el ciclo.

Los gametocitos desaparecen espontáneamente de la sangre y no provocan ninguna sintomatología en el hombre. En la infección por *P. falciparum*, los gametocitos aparecen en la sangre 1 a 3 semanas después de existir parasitemia asexual y desaparecen 4 a 6 semanas después que esta termina. En el *P. vivax* todas las formas sexuales y asexuals, aparecen y desaparecen juntas.

Es importante conocer que *P. falciparum* parasita eritrocitos de todas las edades. *P. vivax* parasita reticulocitos y hematíes jóvenes y *P. malariae* afecta eritrocitos maduros, ya que algunos aspectos clínicos se manifiestan precisamente por esta peculiaridad entre las especies.

CLÍNICA Y PATOLOGÍA

Las manifestaciones clínicas de la malaria dependen de la especie de *Plasmodium* que parasita al hombre, del número de parásitos que invaden las células y del estado inmune del huésped. En los niños es notorio la anorexia y los cambios de comportamiento con gran irritabilidad y sueño irregular. En las zonas endémicas pueden observarse niños con bajo peso al nacer y muerte del recién nacido relacionado con malaria y embarazo.

La patología está basada precisamente en los cambios que sufre el eritrocito. En el *P. falciparum* los cambios son más evidentes y consisten en: pérdida de la elasticidad, aumento de la adhesividad al endotelio, aumento de la fragilidad tanto de los hematíes parasitados como los no parasitados. Hay hemólisis y anemia progresiva, transporte de O₂ disminuido, anoxia de los tejidos y liberación de toxinas y antígenos que destruyen eritrocitos e incrementan la hemólisis.

Además de la hemólisis van a ocurrir otras alteraciones debido al daño eritrocitario. Se describen formación de trombos, vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar. Ocurren además, defectos en la coagulación por insuficiencia hepática y por coagulación intravascular diseminada.

En los órganos hay depósito del pigmento malárico en las células del sistema retículo endotelial, sobre todo en bazo, hígado, médula ósea, riñones y cerebro.

El período de incubación se relaciona con el ciclo preeritrocítico y dura de 10 a 14 días como promedio. Puede ser tan breve como una semana en el *P. falciparum* o tan demorado como 30 días en el *P. malariae*. Lo más característico es observar el paciente con escalofríos antes del acceso febril que puede llegar hasta temblores incontrolables acompañados de pulso rápido y cianosis. Esto ocurre no más de media hora. Cuando la temperatura asciende, cede el escalofrío y el individuo puede llegar a tener hasta 41°C y convulsionar, sobre todo si es niño.

El cuadro se acompaña además de cefalea, náuseas y vómitos. A veces dolor abdominal difuso. Dura de 2 a 4h, después el paciente comienza a sudar, cae la temperatura y se muestra soñoliento y con sed. Cuando termina la sudación el paciente entra en un período de latencia durante el cual mejora su estado general hasta el próximo acceso febril. Están asociados además, otros signos como anemia, íctero, y hepatoesplenomegalia.

La enfermedad tiende a la cronicidad. Los períodos de recaída se deben a la reaparición de merozoitos procedentes de hipnozoitos hepáticos presentes sobre todo en la infección por *P. vivax*. Los períodos de recrudescencia en pacientes parasitados por *P. falciparum* se deben al aumento de la parasitemia circulante después de 3 a 4 semanas en que esta era tan baja que no se observaba al microscopio; generalmente ocurre por tratamientos incompletos o resistencia a las drogas.

La infección por *P. falciparum* es potencialmente fatal en niños. En ocasiones, puede presentarse como un síndrome febril inespecífico, pero generalmente evoluciona hacia la gravedad. Los síndromes clínicos que muestra esta manifestación son:

- Malaria cerebral; con variables síntomas y signos neurológicos, convulsiones, confusión, estupor, coma

y muerte entre el 10 y 40 % de los niños afectados. En los que sobreviven, las secuelas por esta causa no son frecuentes, pero puede observarse ceguera cortical, hipotonía severa, retardo mental, etc.

- Anemia severa; causada por la parasitemia elevada y la consecuente hemólisis.
- Hipoglicemia; algunas veces asociada al tratamiento con quinina lo cual requiere corregirla urgentemente.
- Insuficiencia renal; causada por necrosis tubular aguda. En estos casos la eliminación urinaria en niños puede ser menor de 12 mL/kg en 24h.
- Insuficiencia respiratoria y acidosis metabólica.
- Colapso vascular y shock asociados con hipotermia e insuficiencia adrenal.
- Infecciones asociadas: En la malaria por *P. falciparum* pueden ocurrir cuadros de bronconeumonía, sepsis urinaria, septicemia. En algunos casos se muestra asociada a fiebre tifoidea y disentería por *Salmonella*.

En las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale*, que se conocen como fiebre terciana benigna casi nunca son causa de muerte. Pueden provocar algunas complicaciones:

- Hiperesplenismo con ruptura esplénica.
- Hepatitis inespecífica.
- Trombocitopenia y anemia.
- Recaídas debido a la presencia de formas hepáticas latentes.

En la infección por *P. malariae* o fiebre cuartana los niños se pueden complicar con:

- Síndrome nefrótico; por deposición de complejos inmunes en el riñón.
- Parasitemia crónica asintomática durante algunos años después de la última exposición.

DIAGNÓSTICO

La malaria puede confundirse con otras entidades infecciosas, principalmente cuando se presenta con cuadros febriles atípicos. El diagnóstico diferencial se debe hacer con fiebre tifoidea, abscesos hepáticos, hepatitis, pielonefritis, tuberculosis, dengue, leishmaniosis visceral, entre otros.

La muestra que nos permite el hallazgo del parásito es la gota gruesa. También los frotis de sangre son útiles para la microscopía. Las coloraciones más empleadas son derivados de Romanowsky y entre ellos: Giemsa, Wright, Leishman y Field.

El método de diagnóstico establecido por la OMS es el de Walker, utilizando la giemsa donde el recuento de parásitos por mm³ de sangre es importante para determinar el grado de la infección, seguir la evolución del

paciente, definir el pronóstico del paciente y evaluar eficacia del tratamiento

La muestra de sangre para gota gruesa en Cuba debe tomarse a todo paciente con fiebre reciente o actual de causa desconocida o con sospecha clínica y antecedentes epidemiológicos. En las áreas endémicas se le indica a todo paciente febril o con síntomas clínicos.

La gota gruesa es más eficaz que el extendido, pues permite visualizar mayor cantidad de parásitos, ya que contiene aproximadamente 1 mm³ de sangre, donde se pueden observar 500 campos de la muestra. La coloración de Walker con giemsa deshemoglobina la sangre y los parásitos son fáciles de ver.

En el extendido se puede observar la relación entre el parásito y el hematíe y por tanto puede confirmarse la especie de *Plasmodium*.

Cuando se realiza un informe sobre el resultado de una gota gruesa, este debe tener reflejado la especie de *Plasmodium* y las formas parasitarias que se han observado, así como también la densidad parasitaria que se calculó. De manera que es necesario conocer que:

- 1 parásito/campo = X
- 2 a 20 parásitos /campo = XX
- 21 a 200 parásitos /campo = XXX
- más de 200 parásitos /campo = XXXX

Además, teniendo en cuenta que la gota gruesa tiene 500 campos, si observamos 1 parásito/campo, la parasitemia es aproximadamente de 500 parásitos/mm³ de sangre y es considerada una parasitemia leve, pero si el paciente tiene 200 o más parásitos/campo, corresponde a una parasitemia por encima de 100 000 parásitos/mm³ de sangre y esto significa extrema gravedad.

Los métodos serológicos se emplean fundamentalmente para estudiar seroprevalencia.

En la actualidad existen pruebas para la detección de antígenos específicos. Estas han sido empleadas en varios países como Brasil, Francia, India, Indonesia, Tanzania, Tailandia y Venezuela, con resultados alentadores, sin embargo, en ocasiones puede existir un resultado positivo varios días después de haberse eliminado el parásito del paciente debido a la presencia residual del antígeno parasitario; no permite la cuantificación parasitaria. Para su uso no se requiere equipamiento, electricidad ni gran capacitación del personal, es sencillo; por tanto, su empleo está justificado fundamentalmente en trabajos de campo en las zonas endémicas.

La técnica de PCR se ha empleado en laboratorios especializados, ella evidencia una gran sensibilidad y

especificidad, pero no se puede hacer cuantificación exacta, ni se puede distinguir entre formas sexuadas y asexuadas; son lentas y caras.

Otros exámenes que se pueden indicar y nos ayudan a evaluar el estado del paciente son el hematocrito, la hemoglobina para precisar el grado de anemia, la eritrosedimentación. Puede haber leucopenia, neutropenia, linfocitosis y aumento de reculocitos. Por la hemólisis, la bilirrubina está elevada y se observa coluria. En la orina además, se detecta albuminuria y hematuria. Es importante también chequear la función hepática, renal y la coagulación.

EPIDEMIOLOGÍA

La malaria causa una gran morbilidad en los países del trópico. Los factores epidemiológicos que permiten la transmisión son primarios y secundarios.

Factores primarios

Hombre enfermo: Constituye la fuente de infección cuando tiene circulando en sangre los gametocitos o formas sexuadas del parásito, los cuales deben estar en una densidad apropiada con una proporción similar de gametocitos hembras y machos para que se desarrolle el ciclo en los mosquitos. En este sentido se conoce que los *Plasmodium* de la especie *falciparum* son mejores productores de gametocitos. Experimentalmente se ha comprobado que algunos primates pueden ser fuente de infección para el hombre.

Vector: Son ciertas especies de mosquitos hembras del género *Anopheles*, con régimen de alimentación nocturno. Los mosquitos que se consideran buenos vectores son los que reposan y pican dentro de las habitaciones (endofilia y endofagia), presentan capacidad de vuelo, longevidad, buen número de esporozoitos en las glándulas salivares, alta densidad de una especie de vector en una zona determinada y resistencia de estos a los insecticidas.

Hombre susceptible: Los factores que intervienen para que un hombre sano adquiera una infección por *Plasmodium* son:

- Inmunidad natural y adquirida.
- Factores genéticos como presencia de hemoglobinas anormales, deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa y antígeno Duffy en los eritrocitos.
- Edad: Se ha comprobado que los niños son más susceptibles.
- Características socioeconómicas: Las que facilitan o entorpecen el desarrollo de campañas antimaláricas

Factores secundarios

Son aquellos que favorecen la transmisión como lluvias, humedad atmosférica, alturas y temperatura. Las

zonas que reúnen las características apropiadas son las tropicales con baja altura sobre el nivel del mar. A temperaturas por debajo de 17°C no ocurre la esporogonia. Las lluvias favorecen la formación de criaderos de mosquitos y la humedad atmosférica debe ser alta.

Además de la transmisión vectorial pueden existir otras menos frecuentes como: A través de la placenta, por transfusiones y jeringuillas contaminadas.

El control de la enfermedad estará basado en romper la cadena de transmisión. Esto se logra utilizando:

- En el hombre enfermo, aislamiento y tratamiento antimalárico oportuno.
- Contra el vector se deben desplegar acciones para cambiar el medio ambiente, desecando pantanos, rellenando charcas, favoreciendo el drenaje de aguas estancadas, modificando las viviendas con el empleo de mallas. El control biológico utilizando animales enemigos de los mosquitos también es factible. El control químico es la base de los programas de erradicación utilizando insecticidas como organoclorados y organofosforados entre otros.
- En el hombre susceptible se debe evitar la picadura de los insectos con el uso de repelentes, mosquiteros y tratamiento profiláctico, sobre todo en las personas que viajan hacia zonas endémicas.

TRATAMIENTO

El empleo de drogas antimaláricas es muy variado. Los esquemas que se aplican dependen de la especie, de la gravedad clínica y de que exista resistencia a las drogas. Se pueden utilizar cloroquina y primaquina sobre todo en las infecciones por *P. vivax*. En las infecciones por *P. falciparum* lo más común es que se utilicen combinaciones de drogas como amodiaquina-cloroquina, sulfadoxina-pirimetamina y primaquina. Si el paciente es resistente al tratamiento o tiene una parasitemia muy elevada a *P. falciparum* generalmente se sustituye la amodiaquina-cloroquina por quinina.

Para el empleo de cloroquina la dosificación recomendada se expresa en cloroquina base. En niños se debe tener cuidado extremo con aplicar una sobredosis ya que esto puede ser mortal. Se recomienda oral 25 mg/kg como dosis total, repartida en 10 mg/kg como dosis inicial y 7,5/kg a las 24 y 48h.

En las zonas endémicas donde está reportado resistencia a la cloroquina, se recomienda la combinación de quinina 25 mg/kg/día en 3 dosis por 3 a 7 días, con doxyciclina 2 mg/kg/día, sin pasar de 200 mg al día, durante 7 días o con tetraciclina 6,25 kg cuatro veces al día por 7 días, sin pasar de 1g diario. También se ha utilizado

fansidar® (pirimetamina 25 mg y sulfadoxina 500 mg) teniendo en cuenta la edad del paciente; menores de 1 año: ¼ de tableta; 1 a 3 años: ½ tableta; 4 a 8 años: 1 tableta; y de 9 a 14 años: 2 tabletas. En este sentido la clindamicina ha sido utilizada como droga alternativa a razón de 20 a 40 mg/kg/día en 3 dosis por 5 días.

Cuando la resistencia a la cloroquina es por *P. vivax* también puede asociarse a la quinina, mefloquina por vía oral 15 mg/kg inicial, seguido de 10 mg/kg a las 8 ó 12h, si el paciente pesa <45 kg, pero si pesa > 45 kg se indica igual dosis que en el adulto, 750 mg seguido de 500 mg a las 12h.

La vía parenteral es aconsejable para casos graves. Cuando se administra quinina es a razón de 20 mg/kg, i.v. en dextrosa al 5 % durante 4h, seguido por 10 mg/kg durante 2 a 4h cada 8h (máximo 1 800 mg/día) hasta que la vía oral pueda ser restablecida.

Para la prevención de las recaídas en las especies *P. vivax* y *P. ovale*, se emplea primaquina 0,3 mg base/kg/día por 14 días. Con este fármaco se debe tener precaución en individuos con deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa y en las embarazadas. Su uso comprende además, los tratamientos radicales para viajeros que llegan de áreas endémicas, debido a su acción gametocida

Otras drogas alternativas son proguanil, atovaquone y halofantrina

En la prevención de la infección cuando se va a viajar hacia áreas endémicas también se utilizan varios esquemas, según lo que esté reportado en esas zonas. A continuación señalaremos algunos de ellos:

Áreas sensibles a la cloroquina: Fosfato de cloroquina, 5 mg/kg base, semanal, desde 1 a 2 semanas antes de viajar y hasta 4 semanas después del regreso.

Áreas resistentes a la cloroquina: Mefloquina < 15 kg: 5 mg/kg
15 a 19 kg: ¼ tableta
20 a 30 kg: ½ tableta
31 a 45 kg: ¾ tableta
>45 kg: 1 tableta

Semanal, desde 1 a 2 semanas antes de viajar y hasta 4 semanas después del regreso.

Primaquina: 0,5 mg/kg base diario.

Es utilizado además la cloroquina combinada con fansidar®, este último en menores de 1 año: ¼ de tableta; 1 a 3 años: ½ tableta; 4 a 8 años: 1 tableta y de 9 a 14 años: 2 tabletas. También se emplea cloroquina más proguanil, esta última en menores de 2 años: 50 mg diarios; de 2 a 6 años: 100 mg; de 7 a 10 años: 150 mg y más de 10 años: 200 mg.

Ascaris lumbricoides

Breve descripción de la enfermedad

La ascariosis es la infección por el nemátodo intestinal, *Ascaris lumbricoides*, el de mayor tamaño que afecta al hombre. Se calcula que produce más de 1 000 millones de casos en todo el mundo con alta prevalencia en niños.

El parásito adulto vive en la luz del intestino delgado. Los huevos son expulsados con las heces al exterior, donde realiza parte de su ciclo de vida y adquieren capacidad infectante en condiciones ambientales favorables. El huevo embrionado (forma infectante) llega a la boca de un individuo, lo que ocurre al contaminarse las manos, los alimentos o el agua, y ya en el intestino son liberadas las larvas que penetran la pared intestinal hasta la circulación sanguínea, pasan por el hígado, el corazón y los pulmones y ascienden por las vías respiratorias para luego descender por el aparato digestivo y llegar nuevamente al intestino delgado desarrollándose en adulto.

La infección puede cursar asintomática o producir síntomas respiratorios, intestinales, nutricionales y neurológicos. Las migraciones de los parásitos de su localización habitual hacia otras partes del organismo es frecuente.

EPIDEMIOLOGÍA

Es uno de los parásitos más difundidos en todo el mundo, especialmente en países tropicales. Es la geohelmintiasis más frecuente y cosmopolita de las helmintiasis humanas con gran morbilidad en niños de edades preescolares y escolares. La pobreza, la falta de educación sanitaria y las malas condiciones socioeconómicas favorecen su diseminación.

Es una infección transmitida a través del suelo y la transmisión puede producirse estacionalmente o a lo largo de todo el año.

Las fuentes más comunes de infección son los alimentos, el agua y las manos que se contaminan en contacto con la tierra.

Las medidas de control van encaminadas, en lo fundamental, a la adecuada eliminación y prácticas sanitarias de las heces, ebullición del agua, buen lavado de verduras y frutas, buena higiene personal y la lucha constante contra los vectores mecánicos.

CUADRO CLÍNICO

Un número significativo de casos pueden ser asintomáticos y la infección puede pasar inadvertida por algún tiempo, sobre todo, si esta es leve.

Las manifestaciones respiratorias aparecen por el paso de las larvas por el pulmón que simulan un estado gripal con tos, expectoración a veces teñida de sangre y fiebre. Esta neumonitis intersticial acompañado de eosinofilia se conoce como Síndrome de Loeffler.

La presencia de gusanos en el intestino delgado causa dolor abdominal difuso como síntoma más frecuente y distensión. Puede haber además náuseas, vómitos y diarreas.

En infecciones intensas los parásitos forman nudos dando lugar a obstrucción intestinal, lo que provoca un cuadro de abdomen agudo, de comienzo súbito, con dolor abdominal a tipo cólico, vómitos biliosos y masa tumoral abdominal palpable. La máxima incidencia se presenta en niños entre 1 y 6 años de edad.

Las infecciones crónicas pueden llevar a malnutrición, con retardo del crecimiento.

La enfermedad de mayor gravedad se presenta por las migraciones de los parásitos adultos, lo que constituye el llamado erratismo, desencadenado por varias causas, entre ellas: fiebre, algunos medicamentos como anestésicos y mebendazol; además, el enfriamiento y tendencia migratoria de introducirse por orificios.

Las migraciones más frecuentes son hacia las vías biliares; invaden el colédoco con obstrucción biliar e infección secundaria, lo que produce un cuadro de colangitis. La llegada de los parásitos al hígado produce abscesos. Hay dolor en hipocondrio derecho, fiebre y toma del estado general.

Puede haber perforación del intestino o ruptura del apéndice, que provocan peritonitis. También se han reportado pleuritis y pancreatitis.

Hay tendencia de salida de los parásitos por los orificios, por ejemplo, a través de la faringe, la trompa de Eustaquio, del tímpano hacia el oído, también por las fosas nasales, el ángulo interno del ojo y por las hernias intestinales.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de certeza se realiza por la identificación macroscópica de los parásitos adultos o por observación microscópica de los huevos fértiles e infértiles por examen directo o técnicas de concentración.

Se pueden indicar rayos X de abdomen y tránsito intestinal contrastado y colangiografías.

TRATAMIENTO

La infección por *A. lumbricoides* siempre debe tratarse por el riesgo de complicaciones graves aún por la migración de un solo parásito.

El tratamiento de elección es el pamoato de pirantel a 11 mg/kg en dosis única.

Los benzoimidazoles son otros antihelmínticos usados, pero se ha observado la eliminación de parásitos vivos a través de boca o nariz durante el tratamiento, por lo que hay que tener precaución específicamente cuando se utilicen en ascariosis. Los más usados son el albendazol a 400 mg en dosis única; flubendazol a 300 mg diarios/2 días y mebendazol 100 mg, 2 veces al día durante 3 días para niños mayores de 3 años, y 50 mg,

2 veces al día para los menores de esa edad. En la actualidad se estila el empleo de dosis única de este medicamento a razón de 500 mg, aunque esta forma generalmente se usa como quimioprofilaxis en los tratamientos en masa a la población.

El citrato de piperazina está contraindicado en pacientes con trastornos renales y neurológicos. Se usa a 75 mg/kg durante 2 días.

Trichuris trichiura

Breve descripción de la enfermedad

La trichuriasis o tricocefalosis es otra geohelminthiasis transmitida por el suelo, cuyo agente causal es el nemátodo intestinal *Trichuris trichiura*. Tiene amplia distribución geográfica con predominio en zonas cálidas y húmedas de países tropicales. Se calculan alrededor de 500 000 000 de personas infectadas en todo el mundo. La mayor prevalencia e intensidad aparece en niños de comunidades rurales.

Los gusanos adultos viven en el intestino grueso del hombre, específicamente ciego y región rectosigmoidea, con la característica de que introducen parte de la porción anterior de su cuerpo en la mucosa intestinal del huésped. Los huevos, con aspecto de limón francés, son eliminados junto con las heces al exterior, donde en un período de 2 a 4 semanas en condiciones de humedad y temperatura adecuadas, se convierten en huevos embrionados, que constituyen la forma infectante.

La infección ocurre por vía oral por la ingestión de huevos embrionados que llegan a la boca por contaminación de agua, alimentos y manos.

Una vez ingeridos descienden hasta el intestino delgado donde permanecen en las glándulas de Lieberkuhn de 3 a 10 días para luego descender al colon donde maduran y se convierten en adultos.

La trichuriasis puede ser asintomática si la infección es leve, de lo contrario cursa en su mayoría con síndrome disentérico y prolapso rectal, sobre todo en niños desnutridos.

EPIDEMIOLOGÍA

Es una de las helmintiasis más frecuentes al nivel mundial con prevalencia creciente en niños escolares y preescolares de zonas tropicales y comunidades pobres con malas condiciones higienicosanitarias. Los niños, al jugar con la tierra, están más expuestos a esta parasitosis.

Las medidas preventivas van encaminadas a evitar todos los mecanismos de contaminación fecal del agua, los alimentos y las manos. Entre las principales medidas se encuentran: la adecuada eliminación de las excretas, hervir el agua, lavado adecuado de las verduras y frutas, lucha contra los vectores mecánicos transmisores de enfermedades, educación sanitaria a la comunidad y elevación general del nivel de vida.

CUADRO CLÍNICO

Las infecciones leves pueden ser asintomáticas y se diagnostican generalmente por el hallazgo ocasional de huevos en las heces al examen coprológico.

En las infecciones moderadas se produce fundamentalmente dolor de tipo cólico y diarreas ocasionales.

La sintomatología clásica se hace evidente en casos de parasitismo intenso y es grave en niños desnutridos.

En infecciones severas se presenta un cuadro disentérico típico con colitis, heces con abundante moco y sangre, dolor abdominal a tipo cólico, tenesmos y prolapso rectal con hipotonía de músculos perineales y relajación del esfínter anal. La mucosa prolapsada puede sufrir traumatismos e infecciones secundarias.

En casos crónicos, esta parasitosis se manifiesta con caquexia, retardo del crecimiento y desarrollo pondoestatural, anemia y malnutrición.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de laboratorio se hace por la identificación macroscópica de los parásitos adultos o identificación microscópica de los huevos, por los métodos directo o de concentración.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección es el mebendazol a dosis de 100 mg dos veces al día durante 3 días para niños mayores de 3 años y 50 mg, 2 veces al día para los menores de esa edad. En la actualidad se estila el empleo de dosis única de este medicamento a razón de 500 mg, aunque esta forma generalmente se usa como quimioprofilaxis en los tratamientos en masa a la población.

También puede usarse albendazol a dosis de 400 mg por día durante 3 días y flubendazol a 300 mg por día durante 2 días.

El pamoato de oxantel se presenta combinado muchas veces con el pirantel bajo el nombre comercial de Combantrin y se usa a dosis de 10 a 20 mg/kg durante 3 días.

El tratamiento inmediato del prolapso rectal consiste en la reducción manual de la mucosa prolapsada, previa extracción de los parásitos visibles.

Enterobius vermicularis

Breve descripción de la enfermedad

La enterobiosis es la infección producida por un nematodo parásito, *Enterobius vermicularis* (previamente conocido como *Oxyuris vermicularis*) que puede causar prurito principalmente anal, pero que en muchas ocasiones puede ser asintomático. Este verme también se conoce como "gusano alfiler" o "alfilerillo" de ahí su nombre en inglés de pinworm.

Los humanos son prácticamente los únicos huéspedes de *E. vermicularis*. Una segunda especie, *Enterobius gregorii*, se ha reportado en Europa, África, y Asia.

El único reservorio conocido es el hombre, por lo que se considera que las especies del género que afectan a los animales no se transmiten al hombre. Es de distribución mundial y en ciertos lugares, donde pueden existir condiciones de hacinamiento, las tasas de infección son bastante altas. En Estados Unidos, esta helmintiasis es la más común, pues se estiman en 40 millones las personas infectadas.

La prevalencia suele ser alta en instituciones y más baja en los trópicos que en las regiones más templadas. La prevalencia es más alta en niños con edad escolar llegando hasta 50 % en ciertos grupos, pero puede ser ligeramente menor en los preescolares y más baja en los adultos, excepto en las madres de los niños infectados.

Los huevos infectantes pueden ser transmitidos directamente por las manos, del ano a la boca del mismo huésped o a nuevos huéspedes, o indirectamente a través de las prendas de vestir, ropa de cama, comida u otros objetos contaminados con los huevos del parásito. Puede ocurrir la infección por inhalación de polvo en viviendas fuertemente contaminadas. Los huevos ya son infectantes a las pocas horas de haber sido depositados en el ano por las hembras grávidas que migran; fuera del aparato gastrointestinal, y sobreviven solo unos pocos días (Fig. 116.12). Cuando se llevan a la boca con las manos, se abren en el intestino delgado; donde los parásitos jóvenes migran para madurar finalmente en el ciego y porciones superiores del colon. Las hembras grávidas que migran del recto, en las mujeres, pueden subir al tracto genital y penetrar hasta la cavidad peritoneal. El ciclo vital requiere de 4 a 6 semanas.

La transmisión ocurre por múltiples vías, la fecal-oral es la más importante. Los huevos son transmitidos directamente por los dedos y las manos contaminadas, y objetos tales como juguetes, sábanas, ropas, toallas.



Fig. 116. 12. En la foto se observa el extremo posterior de una hembra grávida de *Enterobius* con el útero repleto de huevos (aumento 400 X).

Es una infección intestinal que generalmente es benigna, con síntomas leves o no específicos. Puede causar prurito anal, principalmente por las noches, lo que puede llevar a sueño intranquilo, irritabilidad e irritación local con infección secundaria producida por el rascado. Más raramente puede producir en las niñas prurito vulvar, anorexia, irritabilidad y dolor abdominal.

Aunque *Enterobius* se puede localizar en la luz del apéndice, la mayor parte de las evidencias indican que no están relacionados desde el punto de vista causal con apendicitis. Algunos pediatras describen la presencia de algunos síntomas, como rechinar de dientes en las noches, pérdida de peso y enuresis, para los que no se ha confirmado su relación causal; sin embargo, pudieran estar más bien relacionados con las alteraciones nerviosas que conlleva la infección por este parásito.

Se han descrito diversas manifestaciones clínicas, provocadas por la migración errática de los parásitos adultos; y que afecta en particular a las niñas, como pueden ser: uretritis, vaginitis, y hasta formas más graves que pueden llegar al peritoneo como las salpinguitis, granulomas pélvicos, y granulomas hepáticos, pero estas complicaciones son más bien raras.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enterobiosis se hace mediante la localización de gusanos adultos o los huevos en las heces o en la región anal. Frecuentemente se pueden encontrar parásitos adultos hembras (miden de 8 a 13 mm) en la región perianal, o durante exámenes anorrectales o vaginales. Los gusanos machos (miden de 2 a 5 mm) pero son muy raros o prácticamente imposibles de encontrar, tanto en las heces como en la región anal, pues solo las hembras salen activamente al exterior durante el proceso de oviposición.

Los exámenes parasitológicos habituales en las heces solo revelan hasta 5 % de los casos, por lo que la mayoría de las infecciones permanecen ignoradas con estos procedimientos. Ocasionalmente se pueden encontrar los huevos en la orina o en exudados vaginales.

Si se tiene en cuenta la biología del parásito lo correcto es la aplicación de la cinta adhesiva transparente o celofán engomado ("scotch tape"), para su posterior examen al microscopio en busca de huevos (Fig. 116.13). También se puede emplear el método del hisopado anal. En todos los casos, los mejores resultados se logran si se obtiene el material por la mañana, antes del baño o la defecación, y sin previo aseo de la región anal y perianal. Se deben tomar al menos tres exámenes consecutivos (seriados) antes de descartar la infección.

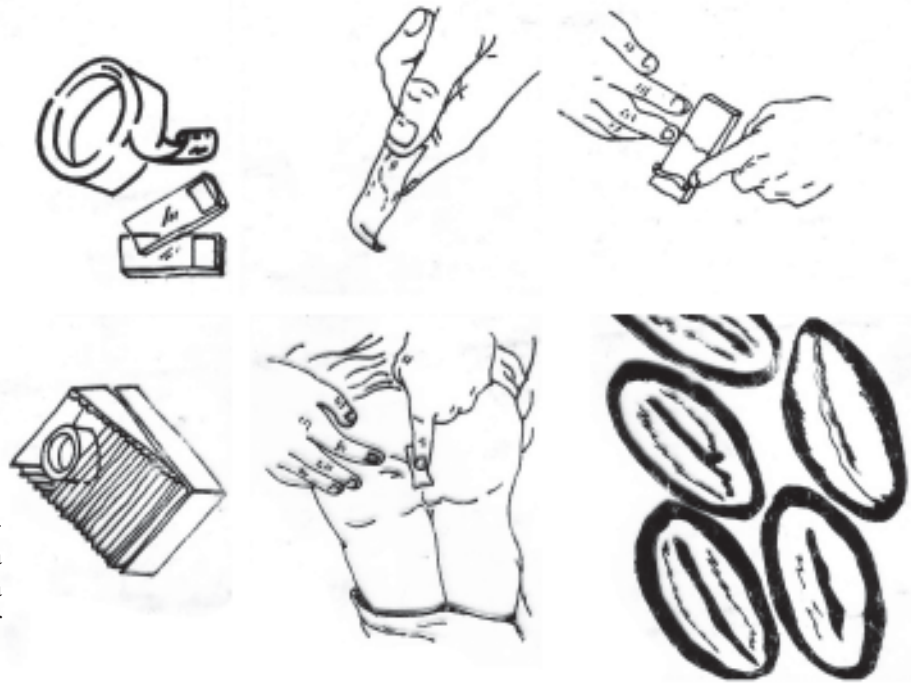


Fig.116.13. En este grabado se ilustra el método de la cinta adhesiva transparente (Graham) empleado para el diagnóstico de la infección por *Enterobius vermicularis*.

TRATAMIENTO

Los fármacos de elección son el mebendazol, el pamoato de pyrantel y el albendazol, los que se emplean en dosis única que se repite a las dos semanas. En los niños menores de 2 años en los que la experiencia con estas drogas es limitada, debe ser considerado el correcto balance entre los riesgos y los beneficios, antes de la administración del fármaco. Otras alternativas incluyen la piperazina y el pamoato de pirvinium, pero ellos son menos efectivos y pueden presentar más efectos colaterales.

Las medidas higienicosanitarias son también importantes, ya que van dirigidas a evitar el rascado del niño, y la diseminación de los huevos infectantes. Estas incluyen el lavado diario de la ropa de cama, de los juguetes y la ropa interior del niño; el uso de pijamas apretados o guantes por las noches para evitar el rascado. En ocasiones, puede ser necesario tratar todo el núcleo familiar para evitar la reinfección dentro del hogar.

En el cuadro 116.7 se reflejan los principales fármacos utilizados en el tratamiento de la enterobiosis así como sus dosis más recomendadas en niños.

Cuadro 116.7. Fármacos y dosis utilizados en el tratamiento de la enterobiosis.

Fármaco	Dosis pediátrica
Pamoato de pyrantel	11 mg/kg en dosis única (max. 1 g); repetir a las dos semanas.
Mebendazol	100 mg en dosis única; repetir a las dos semanas.
Albendazol	400 mg en dosis única; repetir a las dos semanas.

Taenia

Breve descripción de la enfermedad

La teniosis es la infección producida por las formas adultas de *Taenia saginata* y *Taenia solium*. Estos parásitos se encuentran dentro del grupo de los cestodos. Se caracterizan por ser aplanados, compuestos por una cabeza o escólex que le sirve de órgano de fijación a la mucosa intestinal, y un cuerpo o estróbilo que se encuentra transversalmente dividido en segmentos llamados proglótides, que tienen independencia morfológica y fisiológica y constituyen unidades sexualmente completas (hermafroditas) y separables. No poseen sistema digestivo ni circulatorio, por consiguiente las funciones de nutrición las ejecutan por absorción directa de los materiales digeridos que se encuentran en el intestino del huésped. El hombre es el hospedero definitivo de estas tenias, mientras que los animales domésticos constituyen sus hospederos intermediarios que se infectan al ingerir los huevos embrionados. Para *T. solium* es el cerdo, en cuyos músculos el parásito adquiere la capacidad infestante denominada *cysticercus cellulosae*, el hombre puede padecer esta cisticercosis actuando de esta manera como hospedero intermediario. En el caso de *T. saginata* el hospedero intermediario es el ganado vacuno, en donde se desarrolla *cysticercus bovis* infectante para los humanos. En ambas teniosis el hombre adquiere la enfermedad al ingerir carne de estos animales infectada y mal cocida. En la mayoría de los pacientes la infección es única por lo que se les ha llamado "solitarias", sin

embargo, en otros casos se pueden desarrollar infecciones múltiples. Se localizan en el intestino delgado donde pueden vivir hasta 25 años.

Taenia saginata

Parásito conocido desde la antigüedad por su fácil observación, alrededor del cual se han desarrollado numerosas leyendas causadas por su gran tamaño y por lo impresionante y desagradable que resulta la expulsión de los segmentos del parásito por el ano. Se considera de distribución cosmopolita.

AGENTE CAUSAL

El parásito adulto es un gusano plano que puede alcanzar de 4 a 10 m de largo. A simple vista se observa como una cinta blanca nacarada o amarilla. Está constituido por un escólex cuadrangular de 1 a 2 mm de diámetro en forma de cabeza de alfiler con cuatro ventosas que le sirven de órgano de fijación al intestino y desprovisto de roseto y de ganchos; considerándose una tenia inerte. Este se continúa con un cuello aún más delgado al que le siguen tres tipos de proglótides en dependencia de su cercanía con el escólex: inmaduros los más cercanos, le siguen los maduros y los terminales son los grávidos. Estos últimos contienen más de 12 ramas uterinas dicotómicas, a cada lado del tallo terminal y son eliminados por el ano con más frecuencia que los de *Taenia solium*; salen espontáneamente, sueltos y con movimiento activo. Los proglótides maduros presentan 2 lóbulos ováricos y poseen esfínter vaginal.

Los huevos son redondeados o ligeramente ovalados y miden entre 30 y 40 μ , con una envoltura gruesa y lisa, con líneas transversales que le dan semejanza a una llanta. Son de color café y en su interior encontramos el embrión hexacanto u oncosfera.

EPIDEMIOLOGÍA

Es una parasitosis de distribución mundial, que es frecuente en América del Sur y México. Su prevalencia está condicionada por la forma de vida, hábitos higienicosanitarios y costumbres humanas. El hombre es el único hospedero definitivo y la infección no se transmite de persona a persona. El control de la enfermedad se encamina a una adecuada educación sanitaria a la población relacionada con la implantación de costumbres acerca de una correcta cocción de la carne de ganado bovino y con la disposición adecuada de las excretas, para de esta forma no contaminar los pastos y además evitar su uso como abono. Es importante la inspección veterinaria de las reses y efectuar el control de carnes en los mataderos. El tratamiento de los individuos infectados es importante para interrumpir la cadena de transmisión.

CICLO VITAL

El parásito adulto se localiza en el intestino delgado, al nivel de la parte alta del yeyuno. Los proglótides grávidos terminales son expulsados por el ano de forma independiente o mezclados con las heces. En el exterior se destruyen y liberan los huevos; los cuales son infestantes desde el momento de su salida sin necesidad de embrionar en la tierra. En ocasiones los huevos salen al exterior con las materias fecales cuando los proglótides grávidos se desintegran en el intestino. Al ser ingeridos por el hospedero intermediario, el ganado vacuno, se libera la oncosfera que atraviesa las paredes intestinales y a través de los vasos sanguíneos y linfáticos se localiza en distintas regiones del organismo, principalmente en músculo estriado y el tejido graso que lo rodea. Allí se transforma en el estadio larval llamado *Cysticercus bovis*, que contiene en su interior líquido y escólex.

El humano adquiere la infección por la ingestión de carne de ganado vacuno cruda o mal cocida contaminada con el estadio larval que al llegar al intestino, por acción de las sales biliares, evagina el cuello y el escólex y se adhiere a las paredes intestinales por medio de 4 ventosas que posee en este último. A partir de entonces, comienza a crecer y formar proglótides para dar origen a la tenia adulta, alcanzando la madurez entre 10 y 12 semanas, cuando comienza la expulsión de proglótides grávidos capaces de diseminarse en el suelo e infestar al ganado vacuno si son ingeridos por ellos. De esta forma se reinicia el ciclo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Esta parasitosis por lo general es asintomática, a pesar de que dentro de la población existen creencias que le adjudican a este parásito la causa de molestias diversas como aumento o disminución del apetito, reacciones alérgicas o tóxicas, pérdida de peso, etc. No se definen bien los síntomas hasta tanto no comienza la expulsión de proglótides, lo cual no ocurre en un período aproximado de 3 meses después de producirse la infección y es precisamente el signo más frecuente e importante, el cual se acompaña de molestias en la región perianal y prurito. Estos se deslizan por la región perineal, muslos y piernas, adheridos a la piel dejando en ocasiones durante su tránsito un material lechoso muy rico en huevos. Sin embargo, se pueden presentar: dolor epigástrico, trastornos digestivos vagos, náuseas y diarreas en algunos casos.

Se han descrito síntomas nerviosos en los niños consistentes en crisis epileptiformes, eclámpitiformes, histeriformes, fenómenos catalépticos y coreicos. Las convulsiones se acompañan de cefalea y estreñimiento y pueden simular meningitis (meningismo verminoso).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se puede realizar mediante la identificación de los huevos o de los proglótidos en las materias fecales. Para el examen de los huevos se pueden emplear las técnicas de Lugol parasitológico, técnicas de concentración por flotación como la de Willis modificado y por sedimentación como la de formol-éter. Los huevos pueden ser obtenidos además de la región perianal, mediante el uso de hisopo rectal y cinta engomada. La detección de huevos no nos permite la clasificación de la especie de *Taenia* debido a que son indiferenciables los de una y la otra, solo el examen de los proglótidos grávidos y del escólex para la identificación de las características propias de cada una nos posibilitan este diagnóstico. El método más simple se basa en el número de ramas uterinas de los proglótidos grávidos y las características del escólex. Por tanto, cuando solamente detectamos huevos, se informa infección por *Taenia* sp. Para la observación de proglótidos y escólex el método de tamizaje de las heces resulta de gran utilidad.

Taenia solium

Parásito ampliamente distribuido en el mundo. El hombre es hospedero definitivo, sin embargo, en determinadas circunstancias puede convertirse en intermediario cuando aloja su forma larvaria. Esto puede suceder por la ingestión de huevos provenientes de las manos de un portador, suelo, agua o alimentos contaminados o por autorreinfeción interna o externa.

AGENTE CAUSAL

Presenta una morfología similar a la de *T. saginata*. Las diferencias se establecen en su tamaño y en las características del escólex y los proglótidos. Esta tenia tiene una longitud de 2 a 3 m de largo aunque puede alcanzar hasta 5 m. Su escólex es globuloso y cuenta con 4 ventosas y un rostelo con una doble corona de ganchos, por lo que es considerada una tenia armada. Los proglótidos grávidos poseen menos de 12 ramas uterinas principales a cada lado y su salida independiente ocurre con menos frecuencia que en *T. saginata*, sin embargo, se produce la eliminación de porciones de estróbilo con la defecación. Los proglótidos maduros poseen 3 lóbulos ováricos y carecen de esfínter vaginal. Los huevos son indistinguibles a los de *T. saginata*.

EPIDEMIOLOGÍA

Parásito de distribución mundial, observado con mayor frecuencia en América Latina, África, India, sudeste de Asia y China. La costumbre humana de comer carne cruda o mal cocida hacen posible la adquisición de esta parasitosis, por lo que factores socioculturales influyen en su prevalencia. Es importante establecer

medidas de control para su prevención dirigidas a la educación sanitaria de la población en este sentido; además de una adecuada evacuación de las excretas humanas impidiendo su uso como abono. Un factor importante en el control es la inspección veterinaria de los cerdos, así como la supervisión de las carnes, para lo cual se indica su congelación a temperaturas inferiores a 5°C, durante más de 4 días con el objetivo de destruir el estadio larval.

El tratamiento de los individuos infectados hace posible la interrupción del ciclo de transmisión. En el caso de esta teniosis el hombre además de huésped definitivo puede convertirse en intermediario, por lo que es importante tomar precauciones relacionadas con el lavado de las manos de los portadores, la contaminación de los suelos, el agua, los alimentos, así como la producción de vómitos durante el tratamiento. Es posible la autorreinfeción externa debido a la transferencia de huevos desde el ano hasta la boca y la autorreinfeción interna por antiperistaltismo de proglótidos y huevos que lleguen al estómago o primera porción del intestino y se liberen las oncosferas.

CICLO VITAL

El parásito adulto se localiza en el intestino delgado del hombre, único huésped definitivo. Este expulsa los huevos con las materias fecales en caso de que los proglótidos se desintegren en el intestino; de lo contrario lo hacen dentro de los proglótidos grávidos intactos que salen pasivamente con las heces. No requieren de embrionar en tierra, por lo que desde el momento de su salida son infectantes para el hospedero intermediario, el ganado porcino; que al ingerirlos se libera la oncosfera y penetra las paredes intestinales para ser llevada a distintas regiones del cuerpo a través de los vasos sanguíneos y linfáticos. Se localiza fundamentalmente en los músculos estriados, donde se transforma en el estadio larval *Cysticercus cellulosae* en cuyo interior encontramos líquido y escólex ubicándose principalmente en el tejido interfascicular del músculo.

El hombre adquiere la infección al ingerir carne cruda o mal cocida infestada por el estadio larval; que al llegar al intestino por acción de las sales biliares evagina su escólex y cuello y se fija a las paredes intestinales por medio de sus ventosas y ganchos para formar proglótidos y originar parásitos maduros con capacidad de producir huevos en un período de 5 a 12 semanas. Si estos son ingeridos por el ganado porcino se da comienzo a un nuevo ciclo.

Los huevos de *T. solium* son infectantes además para los humanos; los cuales son capaces de desarrollar larvas en sus tejidos dando lugar a un cuadro clínico denominado cisticercosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Esta parasitosis es generalmente asintomática y el único motivo de consulta es fundamentalmente la observación por el paciente de la expulsión de fragmentos del parásito con las materias fecales. En los niños es posible observar, aunque raramente, molestias digestivas, irregularidades del apetito, cefalalgia, debilidad, languidez y síntomas nerviosos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza mediante el hallazgo de los huevos o de los proglótidos grávidos en las heces. Para la identificación de los huevos puede emplearse la técnica de examen directo con lugol parasitológico y técnicas de concentración; ya sean por flotación como la de Willis o por sedimentación como la de formol-éter. Sus características indiferenciables a los de *T. saginata* hacen imposible la realización de un diagnóstico de especie por lo que solamente informamos *Taenia* sp. Esto solo es posible por la identificación de los proglótidos grávidos intactos y el escólex que nos permiten observar las particularidades propias de cada tenia. La técnica de tamizaje resulta de gran utilidad para su visualización. Se observa el rostelo con cuatro ventosas y una doble corona de ganchos. Posterior al aclaramiento con lactofenol, los proglótidos con menos de 12 ramas uterinas a cada lado del tallo principal.

TRATAMIENTO

El tratamiento antihelmíntico se basa en el uso de drogas como el praziquantel, la niclosamida, la quinacrina y la paramomicina. Además, se han usado los benzimidazoles tales como albendazol, flubendazol y mebendazol, pero con menos efectividad. En el caso de *T. solium* es importante añadir tratamiento antiemético debido a la posibilidad de desarrollarse una cisticercosis.

El praziquantel se usa a la dosis única de 5 a 10 mg/kg de peso sin requerimientos especiales de dieta o laxantes. La dosis usual de niclosamida es de 2 tabletas para niños entre 11 y 34 kg de peso y de 3 tabletas en caso de que el peso supere los 34 kg. Son ingeridas masticadas y con poco líquido y puede asociarse a laxantes, lo cual es obligatorio en infecciones por *T. solium*.

No hay criterio de curación del paciente hasta tanto no se observe el escólex en las heces, para lo cual se recomienda la técnica de tamizaje de la materia fecal. Su observación no ocurre siempre porque en ocasiones el parásito ha sido parcialmente digerido. Esto es posible cuando se aplica tratamiento con praziquantel. Transcurridos los 3 primeros días posteriores al tratamiento si no se observa, no podemos considerarlo curado. De ser así, antes de los 2 o 3 meses comienza nuevamente la expulsión de proglótidos interpretándose esto como una falla terapéutica por lo que es indicable repetir tratamiento.

Dipylidium caninum

Breve descripción de la enfermedad

Dipylidiosis es una enfermedad causada por *Dipylidium caninum*; del griego di: dos; phylis: aberturas, puertas y caninum propio del perro. Este cestodo es conocido como la tenia del perro. Es posiblemente el parásito más común de los perros y gatos domésticos. Los humanos constituyen huéspedes accidentales y muy poco frecuentes. Es más común en los niños.

AGENTE CAUSAL

El parásito adulto mide de 20 a 60 cm de longitud. Su escólex es pequeño y de forma romboidal y está provisto de cuatro ventosas y un rostelo más bien puntiagudo y retráctil armado de varias coronas de ganchos; de una a siete. Los proglótidos inmaduros son más anchos que largos, al evolucionar alcanzan forma cuadrada hasta convertirse en maduros o grávidos que son más largos que anchos. Poseen dos grupos de órganos reproductivos masculino y femenino y un poro genital a cada lado. Los proglótidos grávidos tienen movimiento propio lo que les permite salir a través del ano. Son ovalados y tienen un tamaño aproximado de 1 cm en su diámetro mayor; se asemejan a semillas de pepino.

Los huevos tienen una morfología igual a la de *T. saginata* y *T. solium*, con la diferencia que son encapsulados en racimos. Cada cápsula ovígera contiene de 8 a 15 huevos. En las materias fecales aparecen las cápsulas ovígeras o, si esta se rompe, los huevos independientes.

EPIDEMIOLOGÍA

La distribución geográfica es mundial. La mayoría de los casos se registran en Estados Unidos y Europa. También se han encontrado casos en América Latina. Es una parasitosis que se presenta de forma rara y accidental en el humano, con más frecuencia en los niños, por la ingestión de forma fortuita de los artrópodos infectados. Está asociada a condiciones higiénicas precarias. Su prevención está dirigida al desarrollo de medidas encaminadas a lograr una adecuada evacuación de las heces, el control de perros y gatos domésticos y desarrollar educación sanitaria en la población.

CICLO DE VIDA

Los huéspedes definitivos son perros y gatos domésticos, así como también algunos félidos y cánidos silvestres, que albergan la forma adulta del parásito en su intestino delgado. Los proglótidos grávidos se desprenden separadamente de la estróbila y atraviesan el ano por motilidad propia o con las heces de los hospederos definitivos desintegrándose en el medio ambiente y

liberando los huevos. Estos se expulsan, independientes o dentro de la cápsula ovígera y son infectantes para los huéspedes intermediarios que son larvas de artrópodos como pulgas (*Ctenocephalides canis* y *Ctenocephalides felis*), piojos; principalmente del perro (*Trichodectes canis*) y en forma accidental la pulga del hombre (*Pulex irritans*). En su intestino los huevos eclosionan liberando los embriones que penetran la cavidad celómica y se transforman primero en procercoides y posteriormente en las larvas cisticercoides infectantes para los huéspedes definitivos. Cuando son ingeridas por ellos, en su intestino la larva cisticercoides evoluciona a la forma adulta reiniciándose el ciclo. Los niños se infectan accidentalmente al ingerir artrópodos que las contienen.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de las infecciones son asintomáticas. En algunas ocasiones se presentan síntomas digestivos tales como: dolor abdominal, alteraciones del apetito y diarrea. Algunos autores describen prurito anal, urticaria, insomnio e irritabilidad psicológica atribuible a esta parasitosis. Puede observarse en los niños la eliminación de proglótides móviles similares a un grano de arroz o semilla de pepino.

DIAGNÓSTICO

No existe un cuadro clínico característico de esta parasitosis. El diagnóstico se realiza mediante la identificación de los huevos en las heces sin embargo, esto no es seguro a causa de que los proglótides generalmente no liberan huevos hacia el intestino. La presencia de proglótides en las materias fecales permite identificar el agente causal, es frecuente que los familiares los observen en las heces de los niños.

TRATAMIENTO

El tratamiento se establece con praziquantel y niclosamida. El primero a razón de 5 a 10 mg/kg de peso y el segundo a 50 mg/kg de peso; ambos en dosis únicas.

Himenolepis

Consideraciones generales

La himenolepiosis es una parasitosis en la que se describen dos formas diferentes con agentes causales distintos. La himenolepiosis por *Hymenolepis nana* y la himenolepiosis por *Hymenolepis diminuta*. La primera es conocida como la tenia enana y la segunda como la tenia de los roedores.

Hymenolepis nana

Provoca una infección intestinal causada tanto por la etapa larvaria como la adulta del parásito. Este parásito

es conocido como la tenia enana o gusano plano enano. El nombre de este cestodo procede del griego hymen (membrana), lepis (delicada) y nana del latín nanus (enano).

Se encuentra ampliamente distribuida en todo el mundo, pero afecta especialmente a los niños. Generalmente la infección es múltiple. Se distingue del resto de las tenias por su particularidad de poder completar su ciclo en un único huésped, trayendo como resultado su autoinfección. Esto ocasiona infecciones intestinales importantes y posibilita su mantenimiento al no requerir de huéspedes intermediarios para completar su ciclo, única tenia con estas características. La infección es generalmente asintomática, en ocasiones causa un cuadro clínico en el que se destacan síntomas digestivos y nerviosos.

AGENTE CAUSAL

Hymenolepis nana es el más pequeño de los cestodos humanos. Es hermafrodita, de color blanquecino, mide entre 15 y 45 mm. Su escólex es globuloso y está provisto de cuatro ventosas con un rostelo corto y retráctil equipado con 20 a 30 ganchos. El cuello es largo y delgado y el cuerpo está compuesto por una cadena de proglótides trapezoidales y pequeños, más anchos que largos que aumentan de tamaño a medida que se alejan de la extremidad anterior.

El aparato genital masculino está formado por 3 testículos y el femenino por 2 ovarios. Los poros genitales son unilaterales. Los segmentos grávidos se rompen, se separan y se desintegran liberando los huevos, que son infectantes desde el momento que son eliminados en las heces. Estos son ovalados o redondeados y miden entre 40 y 50 μ de diámetro. Tienen una doble envoltura, formada por una membrana externa hialina delgada y otra interna gruesa, con engrosamientos polares que contienen filamentos que se dirigen a la región ecuatorial del huevo y semejan cabellos inmersos en ella. En su interior se halla la oncosfera con tres pares de ganchos dispuestos en forma paralela.

EPIDEMIOLOGÍA

Esta parasitosis es considerada cosmopolita, con una prevalencia mayor en zonas templadas y tropicales. Se calcula que 44 millones de personas están infectadas. Ocurre con mucha frecuencia en niños pequeños por la mayor facilidad de transmisión directa y probablemente por algún factor inmunitario de la edad. Los niños se contaminan las manos al jugar en áreas sucias donde se hallan los huevos del parásito.

Como sucede en otras infecciones transmitidas por vía fecal-oral; la higiene personal y de los alimentos, educación sanitaria, evacuación sanitaria de las heces y el saneamiento ambiental son las medidas más importantes para controlar la propagación de esta parasitosis.

El tratamiento de los pacientes afectados es importante, así como su seguimiento durante 2 semanas posteriores a su culminación debido a la posibilidad de no haber obtenido el éxito terapéutico.

CICLO DE VIDA

Los parásitos adultos se localizan en el intestino delgado de los huéspedes definitivos, constituidos por el hombre, roedores (ratas y ratones) y algunas pulgas como *Pulex irritans*, *Ctenocephalides canis* y *Xenopsylla cheopis* y tenebriónidos como *Tenebrio molitor* y *Tenebrio obscurus*. Los huevos salen en las materias fecales y no necesitan de huéspedes intermediarios; son infectantes inmediatamente de emitidos. La infección se adquiere por vía oral, por la ingestión de los huevos que al llegar al intestino delgado liberan la oncosfera y penetran las vellosidades intestinales, donde en 2 ó 3 días desarrollan un estadio larval denominado cisticercoide. Estas después de varios días, aproximadamente 4, rompen la vellosidad y salen de nuevo a la luz intestinal para formar el parásito adulto que se adhiere a la pared del intestino.

Ocurre un tiempo aproximado de 2 a 3 semanas desde que el huevo es ingerido hasta que el parásito desarrolla su estado adulto y comienza la expulsión de huevos en la materia fecal debido a la ruptura de los proglótidos en su tránsito descendente por el intestino. La vida de los parásitos adultos se limita a varias semanas.

El hombre se considera como huésped definitivo e intermediario de esta parasitosis, sin embargo, en ocasiones algunas pulgas y los tenebriónidos ingieren los huevos y pueden actuar como huéspedes intermediarios. En ellos la oncosfera eclosiona en su intestino y desarrolla la larva cisticercoide infectante para el hombre y los roedores.

Este parásito tiene además la particularidad de provocar hiperinfección interna del huésped, ya que los huevos pueden dar origen a oncosferas sin salir al exterior. Esto es posible dado que algunos huevos son inmediatamente infectantes ya desde el momento que el proglótide se rompe en el intestino, luego cuando los huevos eclosionan se producen cisticercoides, invasión a las vellosidades intestinales y se originan las formas adultas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones casi siempre tienen un curso asintomático y probablemente sean provocadas por un número bajo de parásitos; sin embargo, cuando estos son

abundantes se desarrolla una sintomatología intestinal inespecífica caracterizada por: calambres abdominales, vómitos, náuseas, diarreas, anorexia y meteorismo. Puede observarse además pérdida de peso y mareos. Algunos autores refieren trastornos en el desarrollo pondoestatural, manifestaciones de desnutrición y síntomas nerviosos como: irritabilidad y alteraciones del sueño

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se lleva a cabo por la identificación de huevos en las materias fecales con las características propias para el parásito. Esto se realiza mediante el examen directo con solución parasitológica de Lugol, así como técnicas de concentración como la de formol-éter y la técnica de sulfato de zinc. Es difícil observar los proglótidos en las heces debido a su ruptura en su descenso por el tubo digestivo.

TRATAMIENTO

El tratamiento antihelmíntico se lleva a cabo con drogas como el praziquantel a razón de 25mg/kg de peso y la niclosamida a 50mg/kg de peso; ambos en dosis única. En ocasiones un solo tratamiento no logra la curación del paciente, por lo cual este deberá ser evaluado nuevamente en un período de 2 semanas y si es necesario repetirlo. Esto se debe a la presencia de cisticercoides en el intestino resistentes al tratamiento

Hymenolepis diminuta

Hymenolepis diminuta es un parásito que se encuentra distribuido mundialmente y se presenta en forma primaria como un parásito de roedores que afecta a los humanos de manera accidental por la ingestión de los huéspedes intermediarios. Es conocida como la tenia del roedor en el intestino humano. Su nombre procede del griego hymen (membrana) y lepis (delicada); diminuta. La parasitosis es común en las comunidades pobres infectadas por roedores. La mayor parte de las infecciones se observan en niños pequeños.

AGENTE CAUSAL

El parásito adulto es blanquecino y mide de 20 a 60 cm de largo. Su cuerpo está constituido por un escólex, un cuello y una estróbila formada por una cadena de proglótidos. Su escólex tiene forma de cubo, presenta cuatro ventosas que le permiten la adhesión a la pared intestinal y carece de rostelo y de ganchos. Su cuello es corto y los proglótidos son trapezoidales y pequeños, más anchos que largos y aumentan su diámetro transversal a medida que se alejan del cuello. Los maduros contienen los órganos genitales de ambos sexos y tienen poros genitales unilaterales. Los proglótidos grávidos se desprenden en el intestino liberando los huevos.

Los huevos son redondeados y miden 70 µm de diámetro. Son de color amarillento; se tiñen con la bilis. Tienen una envoltura doble compuesta por una membrana externa delgada con líneas transversales y otra interna muy gruesa. El huevo en su interior posee un embrión redondo con tres pares de ganchos dispuestos en forma de abanico.

EPIDEMIOLOGÍA

Es una parasitosis de distribución cosmopolita, considerada una zoonosis donde el humano se infecta de manera accidental con insectos y donde son precisamente los niños, los que con mayor frecuencia la adquieren. Los casos conocidos son en su mayoría niños que viven en condiciones higiénicas deficientes. La principal fuente de infección son los roedores a través de la contaminación fecal de los alimentos, por tanto, la infección está vinculada a la ingestión de granos secos, cereales, harina, o frutas secas contaminadas. De lo anterior podemos inferir que son importantes para la prevención de esta enfermedad las medidas para el control de roedores y de los alimentos, específicamente a la hora de almacenarlos. Además, a esto se añade la educación sanitaria a la población.

CICLO EVOLUTIVO

Los huéspedes definitivos son las ratas y los ratones; los humanos son huéspedes accidentales. Los huevos son expulsados en las heces de estos roedores e ingeridos por los huéspedes intermediarios que son artrópodos coprófilos como pulgas, cucarachas, gorgojos de la harina y larvas de varios insectos. En el intestino de ellos los embriones quedan libres, valiéndose de sus ganchos lo perforan y pasan a su cavidad general, donde en 20 días forman larvas cisticercoides infectantes para el huésped definitivo cuando ingiere el artrópodo. Los roedores o el niño accidentalmente ingieren al hospedero intermediario o sus restos, que quedaron contaminando alimentos; en el intestino de ellos el cisticercoide evagina su escólex, se fija a la mucosa y en 20 días más se desarrolla la tenia adulta llegando a su madurez sexual. Los parásitos adultos se desarrollan en el intestino delgado, donde originan infecciones múltiples.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Casi todas las infecciones son asintomáticas, solo se manifiesta cuando el número de parásitos es elevado. La sintomatología se caracteriza por cefalea y alteraciones gastrointestinales leves como: anorexia, náuseas, cólicos abdominales y diarrea.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la detección de los huevos característicos en las heces mediante examen di-

recto y técnicas de concentración. Los proglótides se desintegran en el intestino; por lo que es muy raro encontrarlos en las materias fecales.

TRATAMIENTO

El tratamiento antihelmíntico se realiza con drogas como el praziquantel y la niclosamida a las mismas dosis descritas para *Hymenolepis nana*.

***Inermicapsifer madagascariensis* y *Raillietina* spp.**

Breve descripción de la enfermedad

La inermicapsiferosis es una enteroparasitosis producida por *Inermicapsifer madagascariensis*, cestodo cuyo nombre de género proviene del latín inermis: desarmado, capsas: cubierta y fero: llevar; por lo tanto es un cestodo que lleva el escolax desarmado.

La primera observación de este parásito data de 1870 cuando el doctor *Davaine* (París) analizó los proglótides grávidos expulsados por un niño de 18 meses residente en Mayotta, islas Comores, al noroeste de Madagascar; en esta oportunidad fue denominado *Taenia madagascariensis* y años más tarde *Davainea madagascariensis*. Muchas fueron las denominaciones dadas a este parásito y también las contradicciones en cuanto a su clasificación y reconocimiento como nueva especie; no obstante, la primera descripción en humanos fue realizada por los doctores *Kourí* y *Doval* (Cuba, 1938) nombrándola en su inicio *Raillietina cubensis* y posteriormente el 15 de junio de 1940 el profesor *Kourí* le denominó *Inermicapsifer cubensis* cuando se da cuenta que el escolax era inerme (no poseía ganchos). En 1956, el doctor *Baer*, redescubre esta especie de cestodo y aplica la "ley de prioridad" de acuerdo con el artículo 23 del Código Internacional de la Nomenclatura Zoológica, por lo que el nombre de *Inermicapsifer cubensis*, y todos los anteriores pasan a sinonimia y es cambiado por el de *Inermicapsifer madagascariensis*.

La raillietinosis es la enteroparasitosis producida por cestodos del género *Raillietina*, del que se han descrito más de 200 especies en la naturaleza, las que son diferenciadas por cerca de media docena de caracteres morfológicos menores; de las cuales solo un grupo menor de especies se han señalado como asociadas a parasitismo intestinal en el hombre. La especie principal descrita en humanos es *Raillietina celebensis*; sin embargo, otras especies del mismo

género han sido referidas en el hombre; dentro de estas las más citadas son *Raillietina demerariensis*, que también se ha conocido con las sinonimias de *R. quitensis*, *R. leoni*, y *R. equatoriensis*.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por *I. madagascariensis*, se habían registrado solo en Cuba hasta 1944; sin embargo, a partir de ese momento aparecen reportes de esta cestodiasis en las islas Reunión, Zaire, Zambia, Zimbabwe, Mauricio, Kenya, Puerto Rico y Venezuela. Es interesante señalar que en Cuba el primer caso se reportó en 1930; y en 1948 ya se superaban los 100 pacientes diagnosticados. En África es común en roedores al sur del Sahara. *Baer*, en 1956, plantea que fuera de África, *I. madagascariensis* es un parásito exclusivo del hombre. En Cuba, aunque *Kourí* había reportado hacia 1948 más de 100 casos en humanos, no se había podido encontrar en roedores cubanos silvestres, ni en ejemplares autóctonos de la fauna cubana como la jutía (*Capromys pilorides*), y es solo en 1952, cuando se encuentran por primera vez ejemplares de ratas blancas infectadas por este cestodo. Los casos reportados en Cuba posiblemente se encuentran distribuidos en todas las provincias, pero las occidentales y, en especial, las provincias habaneras han reportado el mayor número de casos. Se ignora su ciclo evolutivo aunque se cree que en su transmisión esté involucrado algún artrópodo como hospedero intermediario.

Las infecciones por *Raillietina celebensis* se ha reportado en Indonesia, Australia, Japón, Taiwán, y China; mientras que las infecciones humanas por *R. demerariensis* (*R. equatoriensis*, *R. leoni*, *R. quitensis*) se han reportado en Guyana, y en Quito, Ecuador. En Cuba existen muy escasos reportes de esta última especie, pero se necesitan más estudios para confirmarlo, ya que es muy probable que estos pocos casos se hayan confundido con *I. madagascariensis*, el que sí es bastante frecuente en Cuba. Los niños o los roedores adquieren la infección por la ingestión de los cisticercoides presentes en las hormigas infectadas. En el intestino de estos se desarrollan los ejemplares adultos del cestodo.

Aunque no se conocen muchos aspectos de su biología se presupone que el control de los roedores, pudiera ser una medida útil, para controlar estas infecciones.

CUADRO CLÍNICO

Se desconoce la patogenia de estas cestodiasis y existen muchas dudas acerca de su verdadera patogenicidad

para el hospedero humano. Los síntomas en caso de presentarse son ligeros o aparentemente insignificantes; en otros no han podido ser bien determinados. En general se describen solo síntomas ligeros como pérdida de apetito y de peso, dolor abdominal e irritabilidad. La asociación causa y efecto en este organismo no está bien determinada, ni aún en estos casos sintomáticos. Lo que tienen en común casi todos los pacientes es la expulsión de los parásitos, generalmente en forma de "granos de arroz".

DIAGNÓSTICO

Por la observación de los parásitos en las heces como pequeños fragmentos blanquecinos parecidos a granos de arroz, que es la forma más común de presentación. Al examen microscópico se puede diferenciar si se trata de verdaderos granos de arroz o proglótides grávidos, pues al comprimirlos entre cubre y portaobjeto, se estallan dejando salir un gran número de cápsulas ovíferas características. En cambio, si se tratan de fragmentos feculentos se desprenderán granos de almidón que se tiñen de color violáceo con la coloración de Lugol (Fig. 116.14).

En otras ocasiones se puede producir la expulsión espontánea del parásito con su escólex, en lo que se observa los ganchos característicos, lo que permite diferenciar rápidamente los géneros *Raillietina* e *Inermicapsifer*, pues en este último el escólex es desarmado, es decir, no posee ganchos. Otra característica que permite una clara diferenciación entre ambos géneros son los poros genitales que se abren en *Raillietina* en el tercio anterior del borde lateral de cada proglótide, mientras que en *Inermicapsifer* se abren hacia la mitad del cuerpo del proglótide.

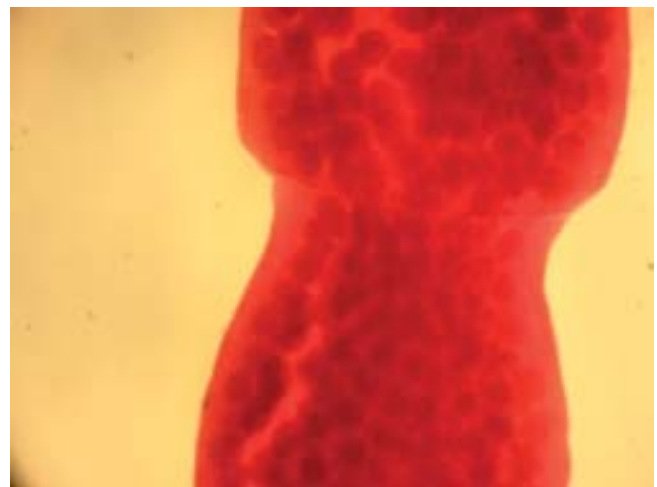


Fig.116.14. Proglótides de *Inermicapsifer madagascariensis* teñidos con carmín, donde se observan numerosas cápsulas ovíferas (aumento 400 X).

TRATAMIENTO

Para ambas cestodiosis se puede emplear la niclosamida (Yomesan®) o el praziquantel a las mismas dosis que en la mayor parte de las cestodiosis intestinales (Cuadro 116.8).

Cuadro 116.8. Drogas y dosis empleadas en las cestodiosis

Droga	Dosis pediátrica
Niclosamida	40 mg/kg./oral masticándolo. En dosis única. Nunca debe pasar de 2 g.
Praziquantel	5-10 mg/kg. Dosis oral única.

El criterio de curación es cuando el niño se mantiene por 3 meses con exámenes seriados negativos, y sin eliminar los proglótidos característicos en formas de granitos de arroz.

Filaria

Filaria comprende un grupo de enfermedades producidas por nemátodos, los cuales pueden afectar tanto al hombre como a los animales. El gusano adulto puede vivir en vasos linfáticos, tejidos o cavidades del cuerpo de sus hospederos definitivos (vertebrados). Desarrollan un ciclo evolutivo indirecto y los hospederos intermediarios son artrópodos chupadores de sangre y, por tanto, también vectores biológicos. Las hembras producen unas larvas que van a la sangre, llamadas microfilarias que son más indiferenciadas que las larvas de primer estadio (L1) de cualquier otro nemátodo. Dentro del vector apropiado la microfilaria se convierte en larva de tercer estadio (L3), que son las formas infectantes para el hospedero definitivo. También es muy característico de las especies de filaria la periodicidad en sangre periférica, lo que significa que las microfilarias aparecen en el torrente sanguíneo solo durante la noche o el día, o con marcado incremento en uno de ellos, hecho que apoya al diagnóstico de especie pero que, además ha llevado a definir diferentes variedades dentro de ellas.

La filariosis es una de las seis enfermedades priorizadas del Programa Especial para la Investigación y Entrenamiento en Enfermedades Tropicales de la Organización Mundial de la Salud (PNUD/Banco Mundial/OMS).

AGENTES CAUSALES

Dentro de un gran número de especies de filarias que existen, se conocen ocho especies que afectan al hombre: *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Brugia timori*, *Loa loa*, *Mansonella ozzardi*, *Mansonella* (*syn. Dipetalonema*) *perstans*, *Mansonella* (*syn. Dipetalonema*) *streptocerca* y *Onchocerca volvulus*.

De acuerdo con las características propias de cada especie podemos clasificarlas del siguiente modo:

De acuerdo con la periodicidad de las microfilarias:

- Diurnas
 - *Loa loa*
- Nocturnas
 - *Wuchereria bancrofti*
 - *Brugia malayi*
 - *Brugia timori*
- Sin periodicidad
 - *Oncocerca volvulus*
 - *Mansonella ozzardi*
 - *Mansonella pertans*
 - *Mansonella streptocerca*

De acuerdo con la presencia de vaina en la microfilaria:

- Envainadas
 - *Wuchereria bancrofti*
 - *Brugia malayi*
 - *Brugia timori*
 - *Loa loa*
- No envainadas
 - *Oncocerca volvulus*
 - *Mansonella ozzardi*
 - *Mansonella pertans*
 - *Mansonella streptocerca*

De acuerdo con la localización del parásito adulto en el hospedero:

- Linfáticas
 - *Wuchereria bancrofti*
 - *Brugia malayi*
 - *Brugia timori*
- Piel y tejido celular subcutáneo
 - *Oncocerca volvulus*
 - *Loa loa*
- En las cavidades serosas
 - *Mansonella ozzardi*
 - *Mansonella pertans*
 - *Mansonella streptocerca*

Filariosis linfáticas

Los agentes causales de estas entidades son *Wuchereria bancrofti*, que es la especie más común, expandida e importante de las que producen filariosis linfática; existe en Asia (en China, India e Indonesia, se encuentran las dos terceras partes de las personas infectadas). El resto habita en toda la región tropical de África e islas adyacentes; América Central y del Sur; islas del Caribe;

región de Papua, Nueva Guinea; Polinesia y Nueva Caledonia. La distribución geográfica de *Brugia malayi* se limita a Asia e Islas del Pacífico; y *Brugia timori* en Indonesia. Existen alrededor de 90 000 000 de personas infectadas con estas especies. Los vectores principales son especies de mosquitos que pertenece a los géneros *Culex*, *Aedes*, *Anopheles* y *Mansonia* popularmente conocidos como zancudos.

Se conoce que hay transmisión de la madre al feto. El caso más joven reportado con microfilaremia es de 4 meses de edad. Hay individuos en zonas endémicas que desde la niñez y durante toda su vida mantienen la microfilaremia, sin embargo, la disfunción linfática es poco frecuente en niños.

AGENTES CAUSALES

Wuchereria bancrofti (*Filaria sanguinis hominis*, *Filaria bancrofti*, *Filaria nocturna*, *Wuchereria pacifica*).

Produce la enfermedad conocida como *wuchereriosis*, *bancroftiosis*, *filariosis* de Bancroft o *filariosis* por *W. bancrofti*

Los gusanos adultos son nematodos filiformes de color blanco cremoso, pequeños y con una cutícula lisa. Aunque se encuentran adelgazados en sus extremos, su porción terminal es roma y redondeada. La cabeza está moderadamente engrosada y coronada por dos anillos de pequeñas papilas sésiles. La boca no está armada y carece de vestíbulo. El macho mide aproximadamente 40 mm de longitud por 0,1 mm de diámetro. Su extremidad caudal está muy encorvada hacia su porción ventral. Existen doce pares de papilas pedunculadas perianales que soportan las aletas angostas poco visibles. Las espículas copulatorias son notablemente desiguales y diferentes, el gubernáculo tiene forma de luna creciente. La hembra mide de 80 a 100 mm de longitud por 0,24 a 0,3 mm de grosor. Extremo anterior romo y redondeado y el caudal es agudo. La cutícula es lisa. Internamente tienen un anillo nervioso, poro excretor, célula excretora y poro anal. Altura del cuello. La vagina es corta y el segmento externo del útero es único, en tanto que el resto de los órganos genitales son pares.

Brugia malayi (*Filaria malaya*, *Microfilaria malayi*, *Wuchereria malayi*)

Son filarias delicadas, blanquecinas y filiformes. El extremo anterior es ahusado y está provisto de una boca sin labios rodeados por dos hileras de diminutas papilas. La longitud de las hembras maduras oscila entre 43 y 55 mm y la anchura entre 130 y 170 micras. De igual modo, los machos maduros tienen una longitud de 13 a 23 mm y una anchura de 40 a 100 micras.

Brugia timori (*Timor microfilaria*)

David y *Edeson* fueron los primeros en establecer una distinción entre la filaria de Timor y *Brugia malayi* durante una investigación sobre las filarias en la isla de Timor.

Machos adultos de 2 cm de largo por 70 micras de ancho y las hembras de 3 cm de largo por 100 micras de ancho. En ambos sexos el extremo anterior se expande hasta formar una cabeza en forma de bulbo.

CICLO DE VIDA

Los parásitos se localizan en el sistema linfático, donde producen microfilarias. Estas pasan al torrente circulatorio con una periodicidad nocturna, lo cual coincide con el hábito de algunos vectores de picar durante la noche. Existe una variedad en las islas del Pacífico que no presenta periodicidad nocturna y es transmitida por mosquitos diurnos. Los vectores toman las microfilarias de la sangre circulante, las cuales sufren transformaciones en el estómago y en los músculos del tórax del mosquito, donde se convierten en formas cortas que evolucionan hacia larvas infectantes. Estas son delgadas, pasan a la proboscis y penetran por sí mismas a través del orificio dejado por la picadura, buscan el sistema linfático en el cual sufren dos mudas y crecen hasta llegar a parásitos adultos que producen microfilarias después de un tiempo largo, de más de 1 año.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En zonas endémicas existen infecciones asintomáticas que pueden persistir por un tiempo largo. El período de incubación generalmente oscila entre 1 y 18 meses. Los primeros síntomas están caracterizados por:

Etapa aguda:

- Dolor.
- Edema genital, región inguinal o extremidades.
- Epididímo:
 - Blando.
 - Largo.
 - Doloroso.
 - Edematoso.
- Orquitis.
 - Dolor.
 - Edema testicular.
- Hidrocele.
 - Alta incidencia.
 - Líquido de color ambar rico en linfocitos y eosinófilos.
 - Es común encontrar la microfilaria en dicha región.
- Linfadenitis.
 - Edema local y enrojecimiento.
 - Dolor.

- Nódulos linfáticos aumentados de tamaño.
- Sensibles y dolorosos, no adheridos.
- Los más afectados son: inguinales, abdominales, pélvicos.
- Manifestaciones alérgicas.
 - Eritema.
 - Urticaria.
 - Conjuntivitis.
 - Eosinofilia.

Etapa crónica:

- Repetición de los síntomas descritos en la primera etapa.
- Aumento de la obstrucción linfática.
- Producción de edema.
- Quiluria y ascitis después de la obstrucción de los vasos linfáticos abdominales o renales.
- Compromiso pulmonar con síndrome de eosinofilia pulmonar tropical caracterizado por:
 - Tos repentina.
 - Crisis asmáticas.
 - Infiltrados pulmonares en la radiología.
 - Eosinofilia intensa.
 - Altísimos niveles de IgE.
 - Gran cantidad de microfilarias atrapadas en el pulmón.

Etapa tardía

Ocurre en muy pocos pacientes.

- Elefantiasis irreversible con:
 - Hipertrofia de los tejidos edematosos y fibrosis posterior.
 - Deformación de la anatomía normal.
 - Afecta principalmente genitales externos y extremidades inferiores.
 - Piel engrosada, áspera y de tipo verrugoso (piel paquidérmica).
 - Infecciones secundarias frecuentes, etc.
 - También puede existir elefantiasis de los senos en las mujeres.

DIAGNÓSTICO

- Gota gruesa
- Filaria por filtración (cuantificar filarias).
- Filaria por centrifugación (para clasificar la especie).
- Filaria diurna y nocturna (por centrifugación).
- Técnica de concentración de Knott.
- Biopsias de tejido.
- Xenodiagnóstico.

- Pruebas serológicas.
 - Pruebas para detectar anticuerpos:
 - De baja sensibilidad:
 - Fijación del complemento.
 - Doble difusión en gel.
 - Aglutinación al latex.
 - Hemaglutinación indirecta.
 - Inmunofluorescencia.
 - De alta sensibilidad:
 - Radioinmunoensayo.
 - Radioinmunofluorescencia.
 - ELISA.
 - Western blott.
 - Ensayo inmunoradiométrico.
 - Pruebas para detectar antígenos:
 - De baja sensibilidad:
 - Contrainmunolectroforesis.
 - Hemaglutinación indirecta.
 - De alta sensibilidad:
 - Radioinmunoensayo.
 - Ensayo inmunoradiométrico.

Por último, la OMS recomienda el empleo para el diagnóstico de bancroftiasis del test inmunocromatográfico (ICT), que se realiza en una tarjeta fácil de usar.

TRATAMIENTO

Dietilcarbamacina (DEC)/12 días:

Día 1: 1mg /tres veces al día, después de las comidas

Día 2: Idem.

Día 3: 1-2 mg/ 3 veces al día, después de las comidas

Días 4 al 12: 6 mg/kg/día, dividido en 3 dosis, después de las comidas.

Debe tenerse especial cuidado en las áreas que también sean endémicas de *L. loa* y *O. volvulus* por las graves reacciones alérgicas que se producen con estos parásitos cuando se aplica la DEC.

Ivermectina: 150 mg/kg de peso, dosis única.

Debe mantenerse el cuidado en áreas de loiasis sobre todo en pacientes con alta microfilaremia.

Ambas drogas han dado buenos resultados combinadas entre sí o con otros antiparasitarios como albendazol, levamisol, etc.

Es necesario aclarar que estos fármacos actúan principalmente como microfilaricidas, aunque en algunos casos se haya logrado eliminar el parásito adulto, por lo que es importante aplicarlos para evitar la transmisión de la enfermedad.

Como toda enfermedad transmitida por vectores, la epidemiología de la filariosis está determinada por la presencia del vector que alberga la L3 e infecta al hombre en el momento de la picada; el vector se ha infectado al ingerir microfilarias del reservorio.

En todas las zonas tropicales y subtropicales se encuentran especies de mosquitos que son vectores ya confirmados (principales y subsidiarios) o potenciales de filariosis linfática; pero las zonas endémicas están circunscritas a regiones donde las condiciones propician la transmisión, en la cual los factores más importantes son la densidad de la población de los vectores y el número de microfilarias en sangre.

Estas zonas endémicas se encuentran principalmente en zonas calurosas y húmedas; pero cuando la filariosis es transmitida por el mosquito peridoméstico *Culex quinquefasciatus*, la distribución puede extenderse a zonas más secas. Se debe considerar que en el interior de una zona endémica, todas las personas están en peligro de contraer filariosis.

Debido a que esta es una enfermedad crónica, con un período de incubación prolongado y un inicio insidioso, así como de baja mortalidad, no impresiona tanto a la población, por lo cual cuando un paciente busca atención, es posible que ya se hayan producido las lesiones graves e irreversibles.

Generalmente las medidas o acciones de control que se realizan, orientadas por los comités de expertos de la OMS (y que sirven, para su aplicación, de forma general, para todas las filariasis), son las siguientes:

- Tratar con DEC, ivermectina o ambas, los casos agudos de filariosis que se presenten en la comunidad.
- Distribución de DEC en masa a la población.
- Administrar DEC a todo recién llegado que provenga de una posible región endémica.
- Medidas individuales para prevenir el contacto del hombre con el vector, como protegerse contra las picaduras de los mosquitos. Estos métodos abarcan desde el empleo del mosquitero y mallas metálicas (que deben mantenerse en buenas condiciones), hasta el rociamiento de insecticidas, o sencillamente, cerrar ventanas y puertas antes de que se ponga el sol. Las hierbas locales, que al arder, producen humo que repele los insectos, también ayudan a evitar las picaduras.
- Efectuar el control químico del vector con larvicidas e insecticidas de acción residual, teniendo en cuenta la resistencia creada por los mosquitos a algunos de estos, en conjunción con la lucha antipalúdica, así como el control biológico del vector mediante peces larvívoros, nematodos y bacterias larvicidas.
- Tomar muestra de sangre en busca de microfilarias.

Filariosis de la piel y del tejido celular subcutáneo

Loasis, loiasis, filariosis por *Loa loa*, "gusano del ojo".

Desde 1770 en que *Monguin* extrajo este gusano del ojo de un negro en Santo Domingo hasta 1844, hubo una serie de casos de infección por "gusanos oculares" entre los esclavos de África occidental recientemente importados en la región neotropical. En África (Angola), el primer caso fue comunicado en 1777 por *Guyot*. Es una filaria propia de los países africanos.

AGENTE CAUSAL

Loa loa (*Filaria oculi humani*, *Filaria lacrymalis*, *Filaria oculi*, *Filaria subconjuntivalis*, *Microfilaria diurna*)

El cuerpo es filiforme, blanquecino y algo adelgazado en su porción cefálica con papilas laterales y submedianas. La cutícula tiene pequeñas protuberancias las cuales faltan en ambos extremos del macho. El macho mide de 30 a 40 mm de longitud por 0,35 a 0,43 mm de ancho y las hembras miden de 50 a 70 mm de longitud por 0,5 mm de diámetro.

Su periodicidad es diurna y son transmitidas por tábanos (moscas) del género *Chrysops*.

El ciclo evolutivo es similar al de las filarias linfáticas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Algunos casos asintomáticos.
- Período de incubación de 1 año.
- Inflamaciones pasajeras llamadas edemas de Calabar.
 - Edemas migratorios
 - No dolorosos
 - De 1 a 5 cm de diámetro
- Se asocian a prurito y eritema
- Síntomas generales de fiebre, parestesias, urticaria
- Localización conjuntival (sensación de cuerpo extraño)

El diagnóstico se realiza igual a las filarias linfáticas

TRATAMIENTO

Dietilcarbamazina a iguales dosis que para las filarias linfáticas, pero con aplicación también de corticoides para disminuir las reacciones alérgicas.

Oncocercosis (Oncocercosis, enfermedad de Robles, "Ceguera de los ríos")

Esta enfermedad, por su importancia, generalmente se estudia aparte de las filariosis linfáticas por ser una de las enfermedades priorizadas del PNUD/BancoMundial/OMS, el cual lleva desarrollando desde hace más de 20 años en 11 países del África occidental el más grande y notable programa de control de una enfermedad humana (PCO), el que ya se está realizando también en América.

Son parásitos que habitan en nódulos subcutáneos, enrollados sobre sí mismos, en número variable y donde producen microfilarias que se movilizan por la dermis sin periodicidad especial. Pueden invadir también la sangre, ganglios linfáticos y ojos.

Onchocerca volvulus (Onchocerca caecutiens)

Esta filaria fue descrita por *Leuckart* según ejemplares obtenidos de un nativo de Ghana, África occidental. El avance más importante en la biología de esta enfermedad estuvo determinado por la demostración de que las especies del género *Simulium* eran los huéspedes intermediarios y transmisores. El hallazgo clínico más importante fue el establecido de la relación causal entre esta filaria y la ceguera.

Los gusanos vivos son blancos, opalescentes y transparentes, con estriaciones transversales bien definidas en la cutícula. Los gusanos son filiformes y romos en ambos extremos. En la extremidad anterior hay varias papilas sésiles, pequeñas y dispuestas en anillos y otras papilas laterales grandes. Es característico el enroscamiento de los gusanos en el interior del nódulo. Los machos tienen de 19 a 42 mm de longitud por 130 a 210 micras de diámetro; las hembras miden de 33,5 a 50 cm de longitud por 270 a 400 micras. En la hembra la vulva se abre algo por detrás de la extremidad posterior del esófago.

Su hospedero intermediario son artrópodos hematófagos del género *Simulium*. El ciclo evolutivo es similar al de las anteriores filarias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Período de incubación de más de 1 año.
- Oncocercomas.
 - Son tumores benignos.
 - Crecen lentamente.
 - Tamaño variable (1-2 cm).
 - Blandos al inicio y duros por la fibrosis al transcurrir el tiempo.
 - No son dolorosos.
 - Su número varía entre 2 y 5 por paciente pero pueden llegar hasta 100.
 - No tienen signos inflamatorios.
 - No se adhieren a la piel.
 - Localización en cualquier parte del cuerpo:

En América predominan en la cabeza y en el tronco.

En África predominan en la región pélvica y extremidades.

- Dermatitis asociada a los nódulos o no. Es crónica.
 - Papulosa.
 - Producida por la movilización de los parásitos por la piel y la producción de reacciones alérgicas.
 - Más frecuente en niños como etapa inicial de la enfermedad.
 - Atrofia epidérmica.

- Descamación.
- Cambios de coloración.
- Edema.
- Formas liquenoides, con la piel engrosada e hiperpigmentada (mal morado y erisipela de la costa).
- Oncodermatitis reactiva crónica (sowda).
- Oncocercosis aguda en personas fuera de zonas endémicas.
- Trastornos oculares.
 - Aparecen en infecciones intensas.
 - Son de aparición tardía.
 - Comienzan con fotofobia, lagrimeo y sensación de cuerpo extraño.
 - Disminución progresiva de la agudeza visual hasta la ceguera (20 % de los pacientes en las zonas endémicas).
 - Se observa queratitis punteada y esclerosante.
 - Iridociclitis con desviación de la pupila y producción de sinequias.
 - Coriorretinitis.
 - Atrofia del nervio óptico.

DIAGNÓSTICO

A los procedimientos diagnósticos anteriores se añaden:

- Biopsia de piel.
- Biopsia de nódulos.
- Prueba de Mazzotti.
- Observación de microfilarias en el ojo.

EPIDEMIOLOGÍA

La oncocercosis afecta aproximadamente a 18 millones de personas en 35 países y es responsable de la existencia de 350 000 personas completamente ciegas y 1 000 000 con una considerable pérdida de visión por esta causa. Constituye un importante problema de salud pública en extensas zonas de África donde afecta a los habitantes de mayor edad que viven cerca de los ríos lo que le ha dado el nombre de ceguera de los ríos. En Centro América hay focos diseminados en varios países que incluye México, Venezuela, Brasil, Colombia y Ecuador, pero es especialmente importante en Guatemala.

La enfermedad predomina en zonas rurales de clima cálido o templado, húmedas y con arroyos o quebradas de corrientes rápidas donde se multiplica el vector del género *Simulium*.

La prevalencia de la enfermedad es mayor en hombres que en mujeres y para su adquisición es necesario la existencia de múltiples picaduras infectantes a través de los años. Los principales vectores son antropofílicos y las hembras pican en horas del día y fuera de las casas.

Como objetivo general de las actividades y lucha contra esta enfermedad está el lograr el control sostenido de la oncocercosis como problema socioeconómico y de salud pública. El control integral está basado en la lucha antivectorial y la utilización de una quimioterapia eficaz.

La lucha antivectorial, por medio de la eliminación de las larvas de los simúlidos, se realiza con insecticidas químicos y biológicos. Para evitar la resistencia a los primeros, estos se rotan, como ocurre en la región del PCO, donde se utilizan 5 insecticidas químicos: temefós, piroclorós, foxima, permetrina y carbosulfán, así como uno biológico, el *Bacillus thuringiensis* serotipo H-14.

Desde 1987, la quimioterapia con ivermectina ha sido un paso de avance para la prevención y control de *Onchocerca volvulus*.

TRATAMIENTO

Ivermectina (mectizan, Merck): 100 a 200 microgramos por vía oral una vez al año.

Dietilcarbamazina: 0,5 mg/kg el primer día; 0,5 mg/kg, dos veces, el segundo día y después 2 mg/kg, tres veces al día por 3 semanas. También deben aplicarse corticoides.

Nodulesctomía para eliminar los parásitos adultos.

Mansonella ozzardi

Esta especie es el agente de la filaria de Ozzard, mansonelosis ozzardi, mansoneliosis ozzardi o filariosis por *M. ozzardi*.

Esta filaria está distribuida solo en el Nuevo Mundo, principalmente en zonas urbanizadas costeras, y en zonas más bien internas donde viven los amerindios.

Sus hospederos intermediarios son especies pertenecientes a los géneros *Culicoides* y *Simulium*.

AGENTE CAUSAL

Las microfilarias no son envainadas, sus núcleos no llegan al final de la cola y se encuentran circulando en la sangre sin periodicidad.

Se han encontrado microfilarias en biopsias de piel, lo cual ha confundido el diagnóstico con *Onchocerca volvulus*.

Los gusanos adultos se hallan en las cavidades del cuerpo. A partir del hallazgo en un hombre, solo se obtuvo un segmento posterior del macho de 33 mm de longitud y 0,2 mm de ancho. La hembra mide de 65 a 81 mm de longitud y 0,21 a 0,25 mm de ancho.

CICLO DE VIDA

El parásito adulto se ha encontrado en dos casos durante la necropsia dentro de la cavidad abdominal, enhebrado en el mesenterio y tejido adiposo visceral. El ciclo que desarrolla se supone similar al de las demás filarias.

Los hospederos intermediarios son *Culicoides furens* y posiblemente *C. phlebotomus*, aunque también este género es el transmisor en el norte de Argentina y Surinam. En la zona amazónica del Brasil y Colombia, los vectores son *Simulium amazonicum* y *S. sanguineum*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se considera que no produce lesiones patológicas significativas. No hay síntomas manifiestos. El gusano

adulto puede producir una reacción hística leve, aunque existen reportes de hidrocele asociado y engrosamiento de los ganglios linfáticos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza mediante la observación de las microfilarias típicas en sangre periférica. También se dice que aparecen en biopsias de piel, pero solo se da en 30 % de los casos, por lo que no es un método satisfactorio para el diagnóstico.

EPIDEMIOLOGÍA

Este parásito se encuentra presente en América Continental y en Las Antillas: México, Guatemala, Panamá, Puerto Rico, Trinidad, Bahamas, San Kitts, Guadalupe, Haití, Antigua, Anguila, República Dominicana, Santa Lucía, San Vicente, Dominica, Martinica, Colombia, Venezuela, Surinam, Guyana Francesa, Brasil (área del Amazonas), Argentina, Bolivia y Perú.

Se halla, sobre todo, en las poblaciones adultas de amerindios. No se aplican medidas de control, aunque de hacerlo, serían las mismas que para las demás filariosis.

TRATAMIENTO

No se aplica tratamiento para la filaria de Ozzard.

Mansonella perstans

Esta especie de filaria produce la mansonelosis o filariosis por *Mansonella perstans*. Se encuentra en África, frecuentemente asociada a *W. bancrofti*, *L. loa* y a veces a *M. streptocerca*. También se ve en América. En el norte de Sudamérica su distribución a veces se superpone con *M. ozzardi*. Se transmite por vectores del género *Culicoides*.

AGENTE CAUSAL

Esta especie ha transitado por diversos géneros dentro de la clasificación taxonómica, como son *Acanthocheilonema*, *Tetrapetalonema* y *Dipetalonema*.

Las microfilarias son pequeñas, no tienen vainas, sus núcleos llegan al final de la cola y se encuentran en la sangre periférica, sin periodicidad.

El macho adulto mide de 19 a 42 mm de longitud por 130 a 210 de ancho y la hembra de 33,5 a 50 mm de longitud por 270 a 400 de ancho.

CICLO DE VIDA

Su ciclo de vida es similar al de las otras filarias. El adulto se encuentra en la cavidad peritoneal. Los hospederos intermediarios en África son los culcídicos *C. austeni* y *C. graham*. En América es el mismo que para *M. ozzardi*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque no está demostrada la patogenicidad de *M. perstans*, algunos autores consideran que el parásito puede provocar dolores abdominales transitorios,

inflamación del tejido subcutáneo, dolor en las extremidades, fatiga y dermatitis cutánea, sobre todo en personas que no viven en áreas endémicas.

DIAGNÓSTICO

Se basa en la observación de las microfilarias.

EPIDEMIOLOGÍA

Los detalles epidemiológicos no se conocen y las medidas preventivas se han estudiado poco, debido a que los vectores habitan en zonas boscosas y pantanosas.

TRATAMIENTO

La DEC es eficaz contra las microfilarias y el parásito adulto en la dosis habitual recomendada para las filariosis linfáticas. Se ha administrado también mebendazol en la dosis de 100 mg dos veces al día durante 30 días, pero en general no se aplica tratamiento para esta filariosis.

Mansonella streptocerca

Produce la estreptocercosis, mansonelosis o filariosis por *M. streptocerca*. Se encuentra solo en el oeste de África, en la misma área donde está distribuida la *M. perstans*. En algunas zonas se halla junto con *O. volvulus* y *L. loa*.

AGENTE CAUSAL

En esta especie las microfilarias no son envainadas y se localizan en la piel. No tiene periodicidad.

El macho adulto mide 27 mm de longitud por 85 de ancho. Las hembras se han estudiado solamente en cortes histológicos.

CICLO DE VIDA

El parásito adulto vive en la dermis, a menos de 1 mm de la superficie de la piel. En su ciclo de vida probablemente interviene como hospedero intermediario *C. grahmi*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Esta filaria produce máculas hipopigmentadas y sus microfilarias pueden provocar prurito.

DIAGNÓSTICO

Se realiza por el hallazgo de microfilarias en la piel. Se debe sospechar la estreptocercosis al observar las máculas y el prurito en las zonas endémicas.

EPIDEMIOLOGÍA

Se ha descrito esta especie en los países africanos siguientes: Costa de Marfil, Burkina Faso, Ghana, Zaire y Camerún. No se ha estudiado bien la epidemiología ni la lucha antivectorial.

TRATAMIENTO

La droga utilizada es la DEC a la dosis habitual recomendada para las filariosis linfáticas.

Cuadro resumen sobre las Filarias

	Wuchereria bancrofti	Brugia malayi	Brugia timori	Loa loa	Mansonella ozzardi	Mansonella pertans	Mansonella streptocerca	Oncocerca volvulus
Distribución geográfica	Áreas tropicales y subtropicales	India del este Asia del sur	Indonesia	África oeste y central	América del sur y central	África, América del sur y central	Oeste de África y África central	África, América del sur y central
Vector	Mosquitos: <i>Culex</i> sp; <i>Aedes</i> sp; <i>Anopheles</i> sp; <i>Mansonia</i> sp.	Mosquitos: <i>Mansonia</i> sp; <i>Aedes</i> sp; <i>Anopheles</i> sp.	Mosquitos: <i>Anopheles barbirostris</i>	Tábanos: <i>Chrysops silacea</i> y <i>dimidiata</i> .	Moscas: <i>Culicoides</i> sp.	Moscas: <i>Culicoides</i> sp.	Moscas: <i>Culicoides</i> sp.	Mosca negra: <i>Simulium</i> sp.
Desarrollo en el vector hombre	14-15 días 1 año o más	6-7 días 1 año o más	---	10-12 días 1 año	7-9 días 1 año	7-9 días 1 año	7-8 días 1 año	8-9 días 1 año o menos
Localización: adulto microf.	Linfáticos Sangre	Linfáticos Sangre	Linfáticos Sangre	Tej. subcutáneo Sangre	Cavid. serosas Sangre	Cavid. serosas Sangre (y piel)	Tej. Subcutáneo Piel	Tej. Subcutáneo Piel
Periodicidad	Nocturna	Nocturna	Nocturna	Diurna	Sin periodicidad	Sin periodicidad	Sin periodicidad	Sin periodicidad

Fasciola hepatica

Generalidades

La fasciolosis es una enfermedad causada por tremátodos digenéticos del género *Fasciola*, cuyas dos principales especies son: *Fasciola gigantica* y *Fasciola hepatica*. *Fasciola gigantica* se encuentra localizada en el sudeste asiático, África y Hawai, mientras que *F. hepatica* es cosmopolita. Este parásito tiene numerosos nombres locales, pero los más generalizados son: distoma del hígado, la gran duela del hígado y saguaypé. Sus formas larvianas evolucionan en gasterópodos pulmonados de agua dulce de la familia *Lymnaeidae*, únicos hospederos intermediarios. *F. hepatica* afecta a una gran variedad de mamíferos vertebrados, principalmente a los ovinos, caprinos, bovinos y al hombre, en el cual da lugar a una enfermedad endemoepidémica de difícil diagnóstico. Es considerada en muchos países, entre ellos Cuba, como el parasitismo que causa mayores pérdidas económicas en la industria pecuaria debidas no solo al deceso de hígados parasitados, sino también a una disminución considerable en la calidad y cantidad de leche y carne, a la disminución de la eficiencia en la conversión de alimentos, etc, así como los cuantiosos gastos que ocasiona la aplicación de medicamentos y las medidas de control en los rebaños afectados.

La enfermedad se conoce como fasciolosis hepática, fasciolosis hepática, distomatosis hepática o fasciolosis por *F. hepatica*

AGENTE CAUSAL

Fasciola hepatica fue el primer tremátodo parásito conocido, descubierto por *Jehan de Brie* en 1379. Es un parásito de gran tamaño, de cuerpo ancho y aplanado dorsoventralmente, cutícula espinosa y con dos ventosas, una oral y una ventral. Tiene forma de hoja (foliáceo). La extremidad anterior presenta en su centro una prolongación estrecha y cónica, el cono cefálico, separado del resto del cuerpo por una región más ancha en forma de hombros.

El parásito adulto es de tamaño variable, de 2 a 3 cm de longitud por 1 a 1,5 cm en su porción más ancha. Se localiza en los conductos biliares del hígado de los hospederos definitivos, aunque en parasitismo errático puede localizarse en pulmón, músculos, ojos, cerebro y otros tejidos.

El huevo de *F. hepatica* está entre los huevos más grandes dentro de los helmintos. Es de forma ovoide, de

color amarillento y con un opérculo relativamente pequeño. Tiene unas 150 micras de longitud por 80 micras en su porción más ancha y se expulsa al medio a través de las heces de animales y hombre infectados.

Las especies de moluscos que transmiten *F. hepatica* están distribuidas según la región endémica de fasciolosis.

En Cuba las especies de moluscos, hospederos intermedios de *Fasciola* son:

Fossaria cubensis y *Pseudosuccinea columella*

Región paleártica incluyendo Europa: *Lymnaea truncatula*.

Norteamérica: *F. cubensis*, *P. columella* y *L. bulinoides*.

Caribe, América Central y Sudamérica: *P. columella*. (Ha sido también introducida en Australia, Sudáfrica y Europa).

Zonas frías de Marruecos, Sudáfrica y llanuras tropicales de Etiopía, Kenya y Zimbawe: *L. truncatula*.

Oeste de África: *L. natalensis*

CICLO BIOLÓGICO

El ciclo biológico de *F. hepatica* consta de seis etapas bien definidas:

- Salida de los huevos desde el hospedero definitivo al medio.
- Desarrollo embrionario de los huevos.
- Ruptura de los huevos en el agua y salida del miracidium en busca del hospedero intermediario.
- Desarrollo y multiplicación de los parásitos dentro del hospedero intermediario.
- Emisión cercariana y formación de los metacercarias o cercarias enquistadas (estadio infectante) sobre plantas acuáticas, principalmente el berro.
- Ingestión de las plantas acuáticas por el huésped definitivo y desarrollo del parásito hasta su forma adulta.

El huevo que llega al agua mezclado con las heces, madura entre 9 y 21 días si las condiciones climáticas son favorables (15 a 25°C), desarrollándose un embrión ciliado llamado miracidium o primera forma larvaria el cual perece después de 24 h si no encuentra el caracol hospedero intermediario obligado. Al penetrar en el caracol, el miracidium migra hacia la cámara pulmonar y allí se convierte en esporocisto (2da. forma larvaria) que a su vez da lugar a la denominada redia madre (3ra. forma larvaria), la cual se dirige al hepatopáncreas del

molusco para, por división celular, formar redias hijas en verano y cercarias en invierno (4ta. forma larvaria). Al cabo de seis semanas de desarrollo, las cercarias salen del caracol, pierden la cola y se adhieren sobre plantas acuáticas en forma de metacercarias que constituyen, como ya dijimos, las formas infectantes.

Si la metacercaria es ingerida por uno de los hospederos definitivos del parásito, al llegar al intestino se disuelve su cubierta convirtiéndose en un joven distoma (adulto joven o adolescarias), que atraviesa la pared intestinal y llega a la cavidad abdominal aproximadamente 2h después de la ingestión, posteriormente atraviesa la glándula de Glisson y alcanza el parénquima hepático por donde migra durante 5 a 6 semanas, alimentándose preferentemente de hepatocitos, finalmente llega a los conductos biliares donde se hace adulto e inicia la oviposición. Este período, unido a las 2 a 3 semanas requeridas para la maduración del huevo y de las 6 a 7 semanas para el desarrollo de las cercarias en el caracol, representa un ciclo total de 14 a 23 semanas de duración.

Los parásitos adultos viven en los conductos biliares una existencia de pocos cambios; se mantienen en contacto continuo con corrientes de bilis de donde extraen alimentos en cantidad ilimitada. Los parásitos viven para perpetuar la especie y su mecanismo productor de huevos funciona durante toda la vida del parásito produciendo unos 20 000 huevos al día. Este extraordinario número de huevos producidos por cada parásito, es destruido casi totalmente por las toxinas que liberan las bacterias existentes en la masa fecal, siendo esta la razón de que su excreción sea intermitente y que resulte difícil el hallazgo de los huevos en un solo examen parasitológico. Los huevos recién emitidos por el parásito son evacuados con las heces reiniciándose un nuevo ciclo de vida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección parasitaria en el humano se caracteriza por su inespecificidad, polimorfismo y tiempo de latencia variable, de modo que la sospecha epidemiológica constituye un paso fundamental para el establecimiento del diagnóstico clínico. Una vez el parásito haya invadido al organismo humano, las manifestaciones clínicas pueden encontrarse después de un período que fluctúa entre 2 semanas y varios meses. Pasado este lapso de tiempo es posible que la expresión clínica sea muy manifiesta o, por el contrario, tan inespecífica o leve, que sean catalogadas estas personas como asintomáticas. En el caso de la fasciolosis sintomática, en dependencia de la intensidad de la infección y de la respuesta inmunológica del huésped, la enfermedad puede causar

un conjunto de síntomas y signos no patognomónicos que simulan cualquier enfermedad. Generalmente se han identificado 3 fases en la infección clínica:

Fase aguda o invasiva. Esta fase coincide con el período durante el cual los parásitos inmaduros migran a través de la cavidad peritoneal, penetran la cápsula de Glisson y alcanzan el parénquima hepático. La sintomatología es debida principalmente al mecanismo destructivo que sufre el peritoneo y el tejido hepático por el paso de estas formas inmaduras, causando reacciones tóxicas y alérgicas. Esta fase puede durar de 2 a 4 meses; sin embargo, en áreas endémicas la reinfección con *F. hepatica* suele ser frecuente y, como consecuencia, las lesiones agudas pueden superponerse a la enfermedad crónica, de esta manera la fase aguda podría ser prolongada y solaparse con las otras fases de la infección. En esta fase, el paciente suele presentar una elevada eosinofilia sanguínea además de fiebre, dolor abdominal, trastornos gastrointestinales, urticaria y hepatoesplenomegalia como los signos y síntomas más frecuentes.

Fase latente. Cuando el parásito llega a los conductos biliares, alcanza la madurez sexual e inicia la oviposición, se inicia el período conocido como fase patente o latente, el cual puede durar meses o años. La proporción de casos asintomáticos en esta fase es desconocida, el diagnóstico podría confirmarse solo si se tiene alguna sospecha clínica o en estudios epidemiológicos mediante el hallazgo de los huevos del parásito en las heces y/o fluido duodenal. Una inexplicable y elevada eosinofilia sanguínea podría sugerir una infección helmíntica y además, los pacientes suelen referir trastornos gastrointestinales u otro de los síntomas mencionados para la fase aguda.

Fase obstructiva. Como ya se explicó en la patología de la enfermedad, la presencia del parásito adulto dentro del conducto biliar causa inflamación e hiperplasia de su epitelio; así como engrosamiento y dilatación, lo que trae como resultado colangitis y colecistitis, lo que constituye, junto con el cuerpo del parásito, la causa de una obstrucción mecánica del conducto biliar. Aunque la obstrucción mecánica y la inflamación debidas a *F. hepatica* han sido reportadas en muchísimos casos, la proporción de individuos cuya infección desarrolla hacia la fase obstructiva continúa siendo desconocida. Las manifestaciones clínicas de esta fase, tales como: cólico biliar, dolor epigástrico, intolerancia a las grasas, náuseas, prurito, dolor en hipocondrio derecho, etc. son indistinguibles de la colangitis, colecistitis y colelitiasis

producidas por otras enfermedades no debidas a *F. hepatica*. Tanto en la fase aguda o invasiva, como en el período de localización biliar, se presentan síntomas muy generales que hacen difícil el diagnóstico clínico, por lo que los diagnósticos diferenciales que se pueden plantear están en función de la predominancia de uno u otro síntoma o signo, pudiendo confundirse con casos de sepsis, salmonelosis, absceso subfrénico, litiasis vesicular, ictericias obstructivas por otras causas, etc.

DIAGNÓSTICO

En general, el diagnóstico deberá ser orientado por la sospecha epidemiológica y en otros casos será coadyuvado por exámenes de laboratorio que señalan eosinofilia moderada o severa. Para muchos la tríada de fiebre, hipocondralgia y eosinofilia son manifestaciones clásicas para el diagnóstico. Sin embargo, como ya hemos mencionado anteriormente, estos 3 síntomas pueden o no manifestarse a la vez con la misma intensidad, por lo que generalmente, el diagnóstico se deriva hacia causas no parasitarias y el paciente, con frecuencia llega a la fase crónica de la enfermedad sin un diagnóstico oportuno y adecuado.

Diagnóstico directo. El diagnóstico de certeza de fasciolosis está basado en el hallazgo de los huevos del parásito en heces o en el fluido duodenal del individuo parasitado. Sin embargo, este diagnóstico nunca podrá realizarse durante la fase aguda de la enfermedad debido a que el parásito se encuentra migrando en el parénquima hepático sin llegar a la madurez sexual. La fase aguda coincide con el período prepotente (período que transcurre entre la ingestión de la metacercaria y el inicio de la oviposición) el cual varía de acuerdo con el hospedero y el número de parásitos en el hígado. Se ha demostrado que en el hombre, el tiempo que requiere el parásito para alcanzar los conductos biliares e iniciar la oviposición puede oscilar entre los 3 o 4 meses.

Una vez iniciada la oviposición, aún es difícil puesto que la excreción de huevos es intermitente y muchos casos no son diagnosticados mediante un simple examen parasitológico. Por estas razones, en estos casos, el hallazgo de los huevos del parásito requiere del empleo de técnicas coproparasitológicas de concentración, la realización de varios exámenes seriados o de la intubación duodenal, la cual provoca molestias y es traumática para el paciente.

Las técnicas parasitológicas empleadas en la fase crónica de la infección van desde un simple examen directo de las heces hasta la aplicación de varias técnicas de concentración como la copa eónica, el método de

Ritchie y técnicas de cuantificación como la de Kato-Katz, pero, en general, todas estas técnicas poseen baja sensibilidad, por lo que son utilizadas en el diagnóstico individual, pero su aplicación, en estudios epidemiológicos y de casos clínicos, presentan serias limitaciones.

Diagnóstico indirecto. Inmunodiagnóstico. Debido a las dificultades que presenta el diagnóstico parasitológico en las últimas dos décadas, los estudios sobre fasciolosis han recurrido al inmunodiagnóstico como una alternativa indispensable para lograrlo. Para esto se han desarrollado técnicas de diagnóstico indirecto capaces de medir la respuesta inmune mediada por células del huésped, la respuesta humoral mediante la detección de anticuerpos del huésped y la detección de antígenos del parásito.

Técnicas para medir respuesta celular. La evaluación de la respuesta celular específica requiere generalmente del empleo de técnicas complejas, caras y de difícil uso como diagnóstico de rutina y por tal razón, el número de ellas utilizado en el diagnóstico de fasciolosis, es limitado. La intradermoreacción o reacción cutánea constituye la excepción de esta regla y se ha utilizado ocasionalmente porque es simple y sensible, pero debido a su elevada inespecificidad es raramente utilizada en nuestros días.

Técnicas de detección de anticuerpos. Los métodos de inmunodiagnóstico basados en la detección de anticuerpos son mucho más rápidos y factibles de utilizar en el diagnóstico diario y para ello se han desarrollado una amplia variedad de técnicas como las de precipitación en gel, de aglutinación, fluorescencia, ensayos inmunoenzimáticos, etc. también utilizada en el diagnóstico de otras helmintiosis (ver *Filaria*). La desventaja de estas técnicas es la incapacidad de diferenciar una infección pasada de una reciente y el elevado número de reacciones cruzadas que se presentan con otras entidades parasitarias. Una de los mejores resultados ha sido el ELISA indirecto desarrollado por nuestro grupo en el laboratorio de fasciolosis del Instituto "Pedro Kouri" (IPK), utilizando antígenos de excreción - secreción de adultos de *F. hepatica*.

Detección de antígenos. La detección de antígenos a diferencia de la de anticuerpos es capaz de detectar la infección activa, por lo que en los últimos años ha sido uno de los objetivos principales en el desarrollo del diagnóstico indirecto. Las diferentes variantes de los ensayos inmunoenzimáticos (ELISA) han sido de las más utilizadas para este fin. En estos momentos uno de los métodos diagnósticos más novedoso, útil,

sensible, específico, capaz de detectar precozmente la infección (período prepotente) y por esto, recomendado para sustituir al diagnóstico parasitológico en fasciolosis humana y animal es el ELISA tipo sandwich, que utiliza para la captura de los antígenos un anticuerpo monoclonal anti antígenos de excreción -secreción de adultos de *F. hepatica* de la clase IgG 2a (AcM ES78), el cual también fue desarrollado en el laboratorio de fasciolosis del IPK y es conocido bajo el nombre no comercial de FASCIDIG. Este método es capaz de detectar la infección activa en todas las etapas de la infección, mediante la detección de antígenos en suero o antígenos circulantes en las primeras 5 semanas de infección y a partir de la sexta semana posinfección y durante todo su curso, antígenos en heces o coproantígenos.

EPIDEMIOLOGÍA Y PREVENCIÓN

El desarrollo de la infección por *F. hepatica* está determinado por la presencia de moluscos hospederos intermediarios, animales herbívoros y los hábitos dietéticos de las personas. La epidemiología de la fasciolosis está muy ligada a la ecología de los moluscos; las condiciones topográficas y meteorológicas son el fundamento esencial en la aparición de la enfermedad. La elevada humedad asociada a frecuentes lluvias y temperaturas moderadas pueden producir una infección hiperenzootica en animales herbívoros, pues es mayor la probabilidad de estos animales de ingerir pasto y agua contaminados con metacercarias de *F. hepatica*.

En correspondencia con estos fenómenos, las infecciones humanas más frecuentes han ocurrido en años con fuertes lluvias repentinas. Por otro lado, los hábitos dietéticos de las personas están relacionados con la prevalencia de fasciolosis, pues el berro y otras plantas acuáticas ingeridas en forma cruda y mal lavadas, constituyen la principal vía de infección. Estos aspectos, unidos a otros factores de riesgo sanitario como: consumo de aguas contaminadas, métodos inapropiados en la eliminación de excretas, prácticas agropecuarias y zootécnicas inadecuadas y desconocimiento del riesgo biológico, provocan la aparición de esta zoonosis.

La fasciolosis humana ha sido reportada en más de 60 países de todos los continentes, pero la prevalencia real en ellos es aún desconocida. Entre las causas tenemos la dificultad que presenta el diagnóstico parasitológico de la enfermedad, la variedad y multiplicidad de síntomas que puede provocar y su subregistro a escala mundial, por no ser esta una enfermedad de declaración obligatoria para los sistemas de salud pública. A pesar de esto cada vez aparecen reportados más ca-

sos esporádicos y brotes epidémicos de fasciolosis en la literatura médica.

En un estudio realizado en Perú, se examinaron parasitológicamente las heces de todos los niños en edad escolar de seis villorios rurales en los Andes y se encontraron rangos de prevalencia del 9 al 43 %. Otro estudio realizado más tarde por la Universidad de Cajamarca en este mismo país demostró que la fasciolosis es endémica en la población humana y que el 68 % de las personas estudiadas estaban infectadas por *F. hepatica*.

En la región de Kallutaca, altiplano boliviano, donde la fasciolosis bovina prevalece en aproximadamente 70 %, se demostró que el 48 % de los niños en edad escolar están infectados con *F. hepatica*; este parásito es después de *Ascaris lumbricoides* y *Giardia lamblia* el más frecuente entre los que afectan a esta población.

En Cuba, la fasciolosis bovina es enzootica en todo el país y hasta el momento han ocurrido siete brotes epidémicos que en total han involucrado a más de 1 000 personas y han ubicado a nuestro país dentro de los que la fasciolosis, además de un importante problema económico también es un problema de salud humana.

La estrategia de prevención y control de *F. hepatica* se basa en: la disminución al mínimo de la población de los hospederos intermediarios mediante la aplicación de molusquicidas, el uso de competidores biológicos y aplicación correcta de las medidas zootécnicas.

Para esto se está tratando de obtener productos naturales con acción molusquicida para proteger al ecosistema y de utilizar especies de moluscos más resistentes al medio, con un crecimiento más rápido y más prolíficas que ayuden a disminuir la población de los moluscos hospederos intermediarios de *F. hepatica*. aplicación sistemática de la quimioterapia a los animales hospederos definitivos

El cumplimiento de esta medida contribuye a mantener un bajo nivel de infección y por tanto, de la transmisión de la enfermedad.

Vacunación de los hospederos definitivos. La vacunación sería la manera de proteger de la infección a los animales hospederos, pero a pesar de las numerosas investigaciones que se han realizado con este objetivo aún no se cuenta con una vacuna contra esta parasitosis.

Independientemente del control de la enfermedad con estas medidas mencionadas, las medidas preventivas para evitar la infección humana son las siguientes:

- Evitar la ingestión de verduras crudas, principalmente el berro o en su defecto lavarlas bien.
- No beber agua cuya potabilidad sea dudosa.

Una droga de gran eficacia es el bithionol (Bitin, Tanabe, Japón) pero produce severos efectos secundarios,

frecuentes como reacciones de fotosensibilidad, vómitos, diarrea, dolor abdominal y urticaria y raros como leucopenia y hepatitis tóxica, además de requerir muchos días de tratamiento. La dosis pediátrica recomendada en fasciolosis crónica es de 30 a 50 mg/kg de peso en días alternos hasta completar 10 a 15 dosis. No posee gran eficacia cuando se trata de las formas migratorias del parásito.

La droga de elección sería el triclabendazol, fasciolicida relativamente nuevo aunque lleva muchos años en el uso veterinario bajo el nombre comercial de FASINEX (Ciba-Geigy). Esta droga es segura, los efectos secundarios son mínimos y se utiliza en dosis única de 10 mg/kg de peso, la cual puede repetirse a las 24h. Con esta dosis se han obtenido grandes éxitos en el tratamiento de la fasciolosis aguda y crónica, además de ser la única con eficiencia en la eliminación de los parásitos inmaduros, tanto en el hombre como en los animales. Aún cuando no está muy generalizado, este fármaco se ha registrado en varios países bajo el nombre comercial de EGATEN.

RESUMEN

Fasciola hepatica es un tremátodo digeneo que afecta a la mayoría de los mamíferos incluyendo al hombre. Es cosmopolita y es endémico de los ganados ovino - caprinos y bovinos en un gran número de países. La enfermedad que produce, fasciolosis hepática, tiene gran importancia médico - veterinaria, porque es una zoonosis que provoca brotes epidémicos y miles de casos esporádicos al nivel mundial, así como grandes pérdidas en la industria pecuaria.

El parásito adulto se localiza en los conductos biliares de hombres y animales infectados por la ingestión de verduras mal lavadas y aguas contaminadas con la forma infectante o metacercaria, la cual son emitidas al medio por sus hospederos intermediarios, que son los moluscos de la familia *Lymnaeidae*. En Cuba, estos hospederos son *Fossaria cubensis* y *Pseudosuccinea columella*.

La sintomatología clínica no es patognomónica, pero generalmente se sospecha la enfermedad por la tríada clásica de fiebre, eosinofilia y dolor en el hipocondrio derecho.

El diagnóstico de certeza de esta parasitosis es el examen coproparasitológico, pero generalmente se hace muy difícil, ya que en el período agudo de la enfermedad, aún no se encuentran huevos presentes en las heces y ya en el período de expulsión de huevos, su intermitencia hace necesario un gran número de exámenes parasitológicos, para hallar los huevos. En la actualidad, la detección de antígenos en suero y heces, permite un diagnóstico más sensible de la fasciolosis activa. Su control y prevención son basados en el tratamiento de los animales infectados y la interrupción del

ciclo biológico del parásito, utilizando el control biológico, el control químico y las medidas zootécnicas. Los fármacos de elección para el tratamiento de la fasciolosis son el bithionol y el triclabendazol.

Schistosoma

Se calcula que la enfermedad causada por este parásito afecta a casi el 10 % de la población mundial, le sigue a la Malaria en importancia dentro de las enfermedades parasitarias y presenta una distribución geográfica muy amplia. En la actualidad más de 200 millones de personas en el mundo están infectadas por parásitos del género *Schistosoma*, con una mortalidad de unos 750 mil por año. Este parásito es causante de la esquistosomosis, llamada también bilharziosis y tiene como hábitat el sistema portomesentérico y la cava que lleva sangre venosa. Tiene como hospederos intermediarios a caracoles de agua dulce.

Las especies del género *Schistosoma* parasitan peces, tortugas, aves y mamíferos. Seis de las 16 especies conocidas parasitan al hombre. Ellas son: *Schistosoma mansoni*, ampliamente difundida en el continente africano y americano presentando prevalencias muy altas en Brasil, donde se estima existen en la actualidad millones de casos. *Schistosoma haematobium*, predominante en África y en el Medio Oriente y *Schistosoma japonicum*, limitada a los países del lejano Oriente. Las otras especies restantes, *S. mekongi*, *S. intercalatum* y *S. matthei*, son de menor importancia epidemiológica.

Este parásito fue descubierto por primera vez, por Bilharz en 1852, en las venas mesentéricas de un nativo del Cairo. En 1904, Manson, en las Antillas, diferenció la especie de localización intestinal, a la que más tarde Sambon llamó, especie mansoni para el nuevo tipo, basado en tres diferencias fundamentales: carácter de la cubierta del huevo, distribución geográfica y cuadro clínico. En este mismo año, Katsurada identificó huevos esféricos con espolón pequeño y creó la especie *S. japonicum*. Trabajos experimentales de Leiper entre 1915 y 1918, probaron en forma evidente la diferencia entre *Schistosoma haematobium* y *mansoni*.

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS

El macho mide 1 cm de largo por 0,11 cm de ancho, con tubérculos tegumentarios a lo largo de todo el cuerpo con excepción de la porción cefálica, en la cual se encuentran 2 ventosas: oral y ventral. El cuerpo del parásito está enrollado sobre su cara ventral y forma el canal ginecóforo donde se aloja la hembra. La hembra es poco más larga y delgada que el macho, mide 12 a 16 mm con el ovario en la mitad posterior. Tubo digestivo bien aparente, debido al contenido negro de sangre digerida.

Es una enfermedad que depende de diferentes factores para su transmisión entre los que se destacan la necesidad de agua fresca contaminada con orina que contenga huevos de los parásitos, presencia en el agua de los moluscos adecuados para asegurar la transmisión, temperatura adecuada del agua (entre 23 y 28°C), presencia de un substrato orgánico y el contacto humano con el agua que contenga cercarias vivas y jóvenes. Hay otros factores que determinan la transmisión como la edad de los moluscos (los más jóvenes emiten más cercarias, siendo entre 1 500 y 2 000 furcocercarias al día), las estaciones (durante las lluvias la transmisión ocurre con más frecuencia), la hora del día (fundamentalmente entre la 1 y 4 p.m.) y la velocidad de la corriente de agua (30 cm/s).

Los parásitos adultos de *Schistosoma mansoni* y *japonicum* habitan en las vénulas mesentéricas y plexos hemorroidales; los de *Schistosoma haematobium* se alojan en los plexos vesicales y pélvicos. Las hembras fecundadas migran contra la corriente sanguínea hacia los vasos más pequeños, donde depositan los huevos (200 a 400 huevos por día), permanecen allí y cuando se rompe la pared de esas vénulas llegan a los tejidos donde dan origen a granulomas. Algunos caen en la luz de las vísceras. Los huevos de *S. mansoni* y de *S. japonicum* caen en la luz del colon y son eliminados con las materias fecales; los huevos de *S. haematobium* caen en la vejiga y se eliminan con la orina. La eliminación se hace durante mucho tiempo, pues la vida de estos parásitos puede ser de 2 a 30 años.

Los huevos salen parcialmente embrionados y necesitan caer en el agua para romperse y dar salida a la primera forma larvaria o *miracidium*. Este tiene forma ovalada y está cubierto de cilios que le permiten moverse activamente en el agua para buscar el caracol, que es el huésped intermediario, al cual penetra activamente a través de su cuerpo. Los moluscos, huéspedes intermediarios, pertenecen a varios géneros, según la especie de *Schistosoma* como *Biomphalaria* para *S. mansoni*; *Bulinus* para *S. haematobium* y *Oncomelania* para *S. japonicum*. En los tejidos de estos caracoles, el *miracidium* se transforma en la segunda forma larvaria inmóvil, llamada esporoquiste madre o primario, el cual aumenta de tamaño y se reproduce para dar lugar a una segunda generación de esporoquistes hijos o secundarios. Estos últimos tienen movimientos e invaden otros sitios del caracol y forman en su interior las cercarias que salen del molusco. Estas son alargadas y de cola bifurcada, nadan libremente hasta encontrar el huésped definitivo, al cual se adhieren y penetran a través de la piel, utilizando las secreciones líticas de las glándulas presentes en su cuerpo. En este proceso pierden su cola y se transforman en

esquistosomas que buscan los linfáticos, caen en la circulación y llegan al pulmón donde crecen, pasan al corazón izquierdo y finalmente por los capilares mesentéricos llegan al sistema venoso porta, en donde se desarrollan casi hasta la madurez para migrar contra la corriente a las vénulas, donde residen de manera definitiva.

PATOLOGÍA

La patología depende de la etapa en que se encuentren los parásitos en el organismo. En la fase inicial por invasión de las cercarias, se produce una dermatitis de intensidad variable, de acuerdo con el número de cercarias que penetraron. En personas no sensibilizadas (primoinfección) se produce una reacción inflamatoria de la piel, hepatoesplenomegalia, tos y esputos sanguinolentos acompañado de leucocitosis y eosinofilia. En personas con exposiciones repetidas se forman pápulas y edema local de la piel; la dermatitis cercarial es la más intensa. En niños que reciben inmunidad pasiva de la madre hay ausencia de reacciones dermatológicas. En la migración de las larvas por la circulación y tejidos, desencadenan reacción alérgica con eosinofilia circulante.

En la segunda fase (entre 2 y 8 semanas de la infección inicial) de daño hístico corresponde a la acción de los parásitos adultos cuando mueren y principalmente a la intensa producción de huevos en los capilares sanguíneos y las vísceras. Los parásitos adultos vivos no provocan reacción del huésped, porque incorporan antígenos de este y por consiguiente no son rechazados como extraños. Cuando mueren causan embolismo y trombosis. Los huevos desencadenan la formación de granulomas de cuerpo extraño con infiltrado de eosinófilos, macrófagos y células gigantes, que se debe a una reacción de hipersensibilidad tardía.

Además existe trombosis, abscesos y reacciones alérgicas. Las vísceras más afectadas son hígado, bazo, colon, pulmón y vejiga. Más raramente existen lesiones en otros órganos como SNC, ganglios, riñones, etc. Las lesiones en el hígado consisten en hiperplasia, congestión, inflamación granulomatosa y presencia de pequeños abscesos alrededor de los huevos. El bazo presenta hiperplasia, congestión e hipertrofia. En el colon hay infiltración celular, abscesos que se rompen y dan lugar a hemorragias pequeñas y ulceraciones que permiten la liberación de los huevos a la luz intestinal. En el pulmón hay lesiones parenquimatosas de tipo granulomatoso alrededor de los huevos. En el aparato urinario las lesiones son debidas principalmente a *S. haematobium*; hay oclusión de los pequeños vasos sanguíneos, presencia de granulomas que se forman como pequeños granos de arena amarilla en la pared vesical.

Pueden formarse úlceras o papilomas. En algunas ocasiones las lesiones afectan el aparato genital, riñones y uréter.

La tercera fase consiste en lesiones de tipo fibroso y cicatrizal, como una etapa de defensa del organismo a los huevos que progresivamente tienden a calcificarse. Esta etapa es muy crónica y responsable de la fibrosis con reducción del número total de huevos, formación de granulomas grandes, presentación de las formas clínicas como la hepatoesplénica con cirrosis hepática, hipertensión portal; la forma cardiopulmonar con fibrosis pulmonar y la forma intestinal con producción de pólipos intestinales y vesicales.

De importancia extrema es la capacidad adaptativa que tienen estos parásitos, pues cambian de hábitat en pocos minutos, lo cual logran a través de importantes cambios en su estructura, especialmente en su tegumento. Además, desarrollan eficientes y complejos mecanismos de evasión como son mimetismo antigénico, capacidad para regular la respuesta inmune del hospedero mediante sus productos de excreción/secreción, desprendimiento de fragmentos de su tegumento y liberación de los antígenos solubles lo que impide la acción de los anticuerpos citotóxicos, localización en el sistema venoso portomesentérico del hospedador donde hay tolerancia inmunológica y por último, la existencia del fenómeno de inmunidad concomitante que consiste en que el hospedador es incapaz de eliminar los parásitos existentes, pero es resistente a nuevas reinfecciones, lo que previene el fenómeno de sobrecarga parasitaria.

La respuesta hacia otros estadios del parásito reviste un carácter secundario, que conforma, junto con la respuesta hacia el huevo, los cuatro eventos inmunopatológicos de la esquistosomosis:

Dermatitis cercariana: es la manifestación más temprana, se presenta como un rash papular, muy pruriginoso en las áreas donde penetran las cercarias, que es más intenso en personas reexpuestas a este estadio evolutivo. Las lesiones presentan dos fases: una de prurito moderado e inmediato y otra de lesiones papulares de 3 a 5 mm de diámetro, acompañado de eritema, edema y prurito que sugieren reacciones de hipersensibilidad inmediata (tipo I) y tardía (tipo IV).

Forma toxémica o "fiebre de Katayama": En pacientes con una primoinfección a partir de las 2 ó 3 semanas, se observa un síndrome llamado esquistosomosis aguda que consiste en eosinofilia, esplenomegalia, linfadenopatías y urticaria; este coincide con la migración y maduración de los esquistosómulos y principalmente con la composición de los tejidos. Warren observó que esta forma clínica es una variedad de enfermedad por complejos inmunológicos (hipersensibilidad tipo III).

Nefropatía bilharziana: como consecuencia de la circulación en la sangre del hospedero de productos de excreción-secreción de los parásitos adultos que forman complejos inmunológicos circulantes, que son depositados en los glomérulos renales, se producen glomerulonefritis y síndrome nefrótico (hipersensibilidad tipo III).

Granuloma y fibrosis bilharziana: estos dos eventos que son consecuencia de la respuesta del hospedero a la presencia de los huevos al nivel hístico son los principales responsables de la morbilidad en la esquistosomosis. Cuatro días después que los huevos son depositados en las vénulas mesentéricas o portales, comienza a producirse el granuloma conformado por células epitelioides, eosinófilos, linfocitos, macrófagos y células gigantes, que es el llamado granuloma bilharziano (hipersensibilidad tipo IV).

Se considera que la fibrosis es consecuencia de la activación de los fibroblastos en forma directa por los productos de excreción-secreción del huevo o en forma indirecta por los linfocitos T y los macrófagos.

La inmunodepresión es beneficiosa tanto para el huésped como para el parásito; aunque la formación extensa de granulomas causa daño al hígado del hospedero, cierta acumulación de macrófagos es útil para proteger el tejido contra las secreciones tóxicas de los huevos (Cuadro 116.9).

Cuadro 116.9. Tratamiento específico para uncinariosis

Droga	Dosis
Pamoato de pirantel	10 mg/kg/d/ 3 días
Mebendazol	>2 años: 100 mg/2 veces al día/3 días
Albendazol	400 mg/d/3 días

En esta parasitosis, la respuesta inmune no solamente está dirigida a los parásitos adultos que están en las vénulas sino contra los huevos que atraviesan los tejidos. La respuesta sistémica contra los huevos está dada por la reacción de hipersensibilidad inmediata y retardada y por la producción de anticuerpos IgG. Alrededor de los huevos se forma una reacción inflamatoria de tipo granulomatoso y luego la fibrosis. En la respuesta celular se induce la producción de interleukina 2 (IL-2).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico de la esquistosomosis está estrechamente relacionado con la carga parasitaria y las cepas del parásito. Además, es importante tener en cuenta dos períodos en el proceso infeccioso que dan lugar al desarrollo futuro de la enfermedad: el período prepatente y el de incubación.

El período prepatente de la infección es el tiempo comprendido desde el contacto de la piel con las cercarias hasta que son depositados los primeros huevos por las hembras, tiempo que oscila entre 10 y 12 semanas.

El período de incubación es la etapa que transcurre desde el contacto de la piel con las cercarias hasta el inicio de las primeras manifestaciones clínicas. Esta etapa puede ser variable y oscilar entre un mes y varios años. Algunos pacientes no desarrollan enfermedad clínicamente reconocible y permanecen como portadores asintomáticos.

En la etapa inicial, desde la penetración de la furcocercaria hasta su localización definitiva, se produce una dermatitis cercariana de tipo urticariforme, con lesiones hemorrágicas puntiformes semejantes a picaduras de pulga. Suele autolimitarse en 6 a 10 días. Esta fase, en los individuos de áreas endémicas, es generalmente inaparente o presenta síntomas benignos; por el contrario, aquellos que se ponen en contacto por primera vez con aguas contaminadas por cercarias y que son provenientes de áreas exentas de esquistosomosis pueden presentar una forma aguda, leve, moderada o tóxica.

El cuadro anatomoclínico de la fase inicial generalmente se desarrolla entre la primera y quinta semanas de la exposición a las cercarias; se presentan alteraciones locales y generales. El diagnóstico diferencial de esta fase de la enfermedad deberá hacerse teniendo en cuenta los antecedentes epidemiológicos y las infecciones comunes en las zonas endémicas, sin dejar de descartar la fiebre tifoidea, leishmaniosis visceral, salmonelosis, estrombiloidosis, ancilostomidosis y paludismo agudo, entre otras.

La fase aguda ocurre entre la cuarta y la octava semanas posterior a la infección, y coincide con la primera puesta de huevos.

En la fase crónica se tendrán en cuenta las especies más incriminadas en una localización u otra.

Schistosomosis por Schistosoma mansoni:

- Período invasivo con dermatitis cercarial.
- Período toxémico o síndrome de Katayama:
 - Escalofríos
 - Fiebre
 - Debilidad general
 - Diarreas (disentería schistosomiásica - enteritis severa y diarreas con sangre)
 - Leucocitosis y eosinofilia
 - Urticaria
 - Hepatoesplenomegalia
 - Síntomas pulmonares
 - Encefalitis de los africanos (por inmunocomplejos)
- Período intestinal agudo:
 - Intensa producción de huevos
 - Disentería
 - Fiebre

- Anorexia
 - Cólicos abdominales
 - Astenia
 - Enfermedad crónica:
 - Forma intestinal:
 - Dolor abdominal
 - Diarrea sanguinolenta
 - Anorexia
 - Síntomas digestivos generales
 - Forma hepatoesplénica:
 - Marcada hepatomegalia nodular
 - Esplenomegalia
 - Cirrosis hepática
 - Hematemesis
 - Várices esofágicas
 - Ascitis
 - Forma pulmonar:
 - Disnea
 - Dolor precordial
 - Congestión pulmonar
 - Cianosis
- Se asocia a síndrome nefrótico

Schistosomosis por Schistosoma japonicum:

La enfermedad es igual a la anterior, pero más severa. La cirrosis es mucho más frecuente al igual que las localizaciones ectópicas de los huevos para formar granulomas a cualquier nivel.

Schistosomosis por Schistosoma haematobium:

La enfermedad aguda o síndrome de Katayama es similar a las anteriores. Los síntomas característicos son:

- Hematuria terminal
- Dolor en hipogastrio
- Disuria
- Síndrome disentérico
- Fiebre
- Complicaciones como:
 - Cálculos
 - Papilomas
 - Obstrucciones
 - Fístulas

Las lesiones se localizan cerca de los meatos uretrales y en el triángulo vesical, donde se observan hemorragias y pseudotumores; al final de la enfermedad se pierden la arquitectura vascular y aparecen calcificaciones. Se reconocen las siguientes asociaciones:

Schistosomosis y riñones:

Schistosoma haematobium:

- Hidronefrosis
- Pielonefritis
- Síndrome nefrótico

Schistosoma mansoni:

- Síndrome nefrótico (por depósito de inmunocomplejos)
- Síndrome nefrótico asociado a infecciones crónicas por *Salmonellas*
- Glomerulonefritis focal
- Amiloidosis

Schistosomosis e infecciones por *Salmonellas*
Varios tipos de *Salmonellas* pueden escapar a la respuesta inmune del huésped debido a que ellas se localizan en el canal ginecóforo de los parásitos y en el interior de los granulomas formados por los huevos. Las asociaciones más frecuentes son:

- *Salmonella typhi* urinaria crónica en infecciones por *Schistosoma haematobium*.
- Septisemia crónica por varias especies de *Salmonellas* en infecciones por *Schistosoma mansoni*

DIAGNÓSTICO

La esquistosomosis debe ser sospechada en individuos provenientes de áreas endémicas y con sintomatología clínica aguda o crónica de la enfermedad. Hasta el momento actual el diagnóstico de certeza se efectúa mediante la observación de los huevos del parásito a través del examen directo del material útil para el diagnóstico, obtenido directamente o por estudios endoscópicos. Actualmente se han desarrollado pruebas inmunoserológicas capaces de ayudar en el diagnóstico.

S. mansoni y *S. japonicum*

Métodos directos:

- Heces parasitológicas
- Kato katz
- Knight
- Copa cónica
- Hatching test
- Biopsia de la mucosa rectal (examen entre cubre y porta)
- Biopsia de otros órganos

Además:

- Colonoscopia
- Biopsia de colon y hepática

S. haematobium

Métodos directos:

- Orina parasitológica
- Hatching test
- Orina por filtración
- Ninhidrina (por filtración)

Además:

- Cistoscopia y biopsia
- Urograma descendente
- Ecografía de la vejiga
- Cistografía miccional

Métodos indirectos (para todas las especies):

- Intradermorreacción
- Fijación del complemento
- Inmunofluorescencia indirecta
- Hemaglutinación indirecta
- ELISA
- Floculación circumoval
- Aglutinación de cercarias (cercariorreacción de Vogel y Minning)
- Inmovilización del miracidium
- DASS (Defined antigen substrate spheres)
- FAST-ELISA (Falcon assay screening test ELISA)
- DOT-ELISA (Inmunoensayo enzimático puntual) donde el antígeno es adsorbido en papeles de nitrocelulosa
- ISI (Indian slide immunoassay)

EPIDEMIOLOGÍA Y PREVENCIÓN

Se estima que están infectadas con esquistosoma alrededor de 2 a 3 millones de personas en todo el mundo; en África es la segunda enfermedad parasitaria después del paludismo, y existen poblados en los cuales los índices de prevalencia alcanzan el 100 %. En América Latina, Brasil, es el de más alta tasa, donde se calculan más de 8 millones de casos, con predominio de la especie *mansoni*. En otros países como las islas del Caribe y Venezuela se presenta en menor escala y no constituye un problema importante para la salud. La especie *haematobium* predomina en África y Medio Oriente y la *japonicum* en los países del lejano oriente. Las tres especies tienen dificultades para su control y erradicación. Las aguas negras de los poblados con focos endémicos que se vierten a las corrientes de agua contribuyen a propagar la infección; esta se adquiere por contacto con este líquido que contiene las furcocercarias, en canales de riego, baños o lavaderos de ropa, donde esta puede penetrar directamente por la piel, la conjuntiva o la mucosa orofaríngea.

Aunque se ha comprobado que la erradicación total es imposible en la mayoría de los lugares donde esta enfermedad es endémica, la reducción de la morbilidad y de su gravedad es un objetivo realizable. Dado que la causa de la morbilidad es la deposición de los huevos por el parásito hembra adulto, al reducir la carga de gusanos y, por consiguiente, los depósitos de huevos, así como mantenerlos a bajos niveles, se consigue reducir al mínimo el riesgo de modificaciones patológicas en el organismo.

Las medidas de prevención y el control están dirigidas hacia los factores ambientales y humanos. Los primeros se basan fundamentalmente en el ataque a los caracoles por medio de molusquicidas, en actividades de saneamiento ambiental e ingeniería sanitaria, entre estos existen los de origen vegetal, de origen químico y

compuestos orgánicos. Sin embargo, hasta ahora estas drogas no han resuelto el problema. Asimismo se ha intentado la lucha contra los caracoles, mediante el control biológico.

Los factores humanos se basan en campañas de educación y tratamiento en masa. La vigilancia epidemiológica debe ser muy activa en esta parasitosis por la tendencia a su diseminación, tanto en zonas rurales como industrializadas, en las cuales las obras de ingeniería como represas y regadíos crean condiciones ecológicas apropiadas para su difusión.

TRATAMIENTO

El praziquantel es efectivo contra todas las especies de *Schistosomas* humanos y ha sido reportada una tasa de curación de 70 a 95 %. Su administración es oral en dosis única y junto con los alimentos. Es muy bien tolerada por el hospedero y sus efectos adversos casi siempre desaparecen en 48h y ninguno es severo; entre ellos se encuentran: malestares abdominales, mareos, cefalea, fiebre y diarreas.

Schistosomosis haematobium:

Droga de elección:

- Praziquantel (Biltricide): 40 mg/kg/día, dividido en 2 dosis por vía oral, en un solo día.

Schistosomosis japonicum:

Droga de elección:

- Praziquantel (Biltricide): 60 mg/kg/día, dividido en 3 dosis por vía oral, en un solo día.

Schistosomosis mansoni:

Droga de elección:

- Praziquantel (Biltricide): 40 mg/kg/día, dividido en 2 dosis por vía oral, en un solo día.
- Oxamniquine (Mansil, Vansil): 20 mg/kg/día, dividido en 2 dosis por vía oral, en un solo día. (cápsulas de 250 mg).

El oxamniquine es solo efectivo contra esta especie y es la droga de elección en los programas masivos de tratamiento, por su costo. El tratamiento administrado oralmente muestra una reducción del conteo de huevos de 95 %, con una tasa de curación de 70 a 100 %. Ha sido efectiva en algunas áreas en donde el praziquantel es menos eficaz. Está contraindicado en el embarazo.

Algunos expertos recomiendan incrementar la dosis para la especie americana de 15 a 30 mg/kg/día por 2 días y para la especie africana de 40 a 60 mg/kg/día por 2 ó 3 días, en toda el África.

También se pueden asociar el uso del praziquantel con el oxamniquine a la mitad de la dosis de cada uno.

Diphylobothrium

Breve descripción de la enfermedad

La difilobotriosis es una infección parasitaria causada por un cestodo del género *Diphylobothrium* conocido como tenia de los peces o como tenia ancha. Su nombre deriva del griego di: dos; botrides o hendiduras suctorias en la cabeza. Este parásito es hermafrodita y existen varias especies, entre las que se describen *Diphylobothrium pacificum* y *Diphylobothrium latum*; este último es el principal y más conocido. La infección se adquiere al ingerir larvas plerocercoides del parásito que se encuentran en la carne, hueva, o hígado del pescado crudo o cocido de forma incompleta. La infección es generalmente asintomática.

AGENTE CAUSAL

El parásito adulto de *D. latum* es de color blanco cremoso y mide de 2 a 10 m de longitud, pudiendo alcanzar hasta 20 m. Está compuesto por un escólex pequeño, alargado y aplanado de 2 mm de largo por uno de ancho, un cuello largo y delgado y estróbilo con varios miles de proglótides trapezoidales; entre 2 000 y 4 000.

El escólex tiene forma de dedo y presenta dos ventosas longitudinales denominadas botrias, una de ellas es ventral y la otra es dorsal. Estas estructuras le sirven como órgano de fijación.

Los proglótides más cercanos al escólex son pequeños, y aumentan de tamaño a medida que se alejan. Tienen la característica de ser siempre más anchos que largos y aproximadamente a partir de la mitad son grávidos, los cuales tienen en su centro una pequeña eminencia amarillenta que corresponde a la dilatación del útero por los huevos del parásito. Tienen los órganos genitales en la parte central y un poro genital mediano y ventral. El ovario es bilobulado y el útero está formado por asas cortas y se extiende desde el ovario hasta el poro uterino, desde donde se descargan continuamente los huevos.

No resulta difícil encontrar los huevos en las heces de los pacientes infectados. Salen al exterior de forma inmadura y no son infectantes para el huésped en el momento que son expulsados. Tienen forma ovalada y están provistos de una sola cubierta. Miden 70 por 45 μm y poseen un opérculo o casquete en forma de tapa en uno de los extremos que se abre al salir el embrión.

Las características principales que nos permiten diferenciarlo de *Diphylobothrium pacificum* son que este último presenta las botrias oblicuas, el cuello corto y menos delgado y los huevos más pequeños.

Diphylobothrium latum predomina en la parte norte del hemisferio y con menos frecuencia en el extremo sur. Se encuentra en áreas lacustres de Estados Unidos., Suecia, Noruega y al sur del continente americano, en las regiones de los grandes lagos de Chile y Argentina. Es común en los países bálticos, áreas de Escandinavia, Rusia, Finlandia, zonas de Alaska y Canadá. Se piensa que las infecciones en la región de las Américas son ocasionadas por otras especies del género, como *Diphylobothrium pacificum*, que se ha descrito en zonas costeras de Perú y Chile y en el Lejano Oriente.

Esta parasitosis está asociada a regiones con lagos y zonas templadas o frías debido a las características de su ciclo evolutivo, también se han reportado casos en países cálidos de América del Sur, África y Australia. La infección no se transmite de persona a persona, solamente por la ingestión de pescado crudo o insuficientemente cocido, por tanto, es importante la educación sanitaria a la población en este sentido. Puede emplearse también como medida preventiva la congelación del pescado como mínimo 24h a -18°C . Además, debe tenerse especial cuidado en la eliminación de las excretas, para evitar la contaminación de las aguas, por lo que se indica su evacuación de forma sanitaria. El período de incubación de la enfermedad es de 3 a 6 semanas. Es importante el tratamiento específico de los niños parasitados para interrumpir la cadena de transmisión.

CICLO DE VIDA

Los huéspedes definitivos lo constituyen el hombre y varios animales como perros, gatos, osos, zorros, armiños y focas. En ellos el parásito adulto se localiza en el intestino delgado en el que se fija a través de sus botrias. Los huevos son liberados unidos a las heces de los huéspedes infectados y son depositados en el agua para que continúen su desarrollo, para lo cual necesitan que esta sea fresca y fría. En un período entre 8 y 14 días el huevo embriona y desarrolla un embrión ciliado móvil llamado coracidio que posteriormente levanta el opérculo y escapa del huevo y es ingerido por crustáceos diminutos de los géneros *Cyclops* y *Diaptomus*; conocidos como "pulgas de agua"; debe ser ingerido en un término de 12h. En ellos pierden sus cilios, atraviesan su pared intestinal y en su cavidad general desarrollan la primera etapa larvaria denominada procercoide constituyendo los primeros huéspedes intermediarios. Esto ocurre entre 2 ó 3 semanas. Cuando este estadio larvario es ingerido por un pez, segundo huésped intermediario, se transforma a plerocercioide o larva espargano, que es la forma infectante para el huésped definitivo. Existen peces predadores de mayor tamaño que no ingieren crustáceos,

pero igualmente se infectan al ingerir peces menores que contienen los plerocercoides. En ellos las larvas no experimentan ningún cambio, solamente migran a los músculos del nuevo huésped en espera de ser ingeridos por un hospedero definitivo para continuar su desarrollo a etapa adulta. El sitio de localización de la larva infectante difiere entre las especies de *Diphylobothrium*.

Cuando el huésped final ingiere pescado fresco crudo o cocido de forma incompleta, infectado con la larva plerocercioide, esta permanece en el intestino adherido por su escólex mediante las botrias. Allí, en alrededor de 5 semanas, completa su desarrollo hasta parásito adulto, e inicia la producción de huevos. Pueden ser eliminados un millón o más diariamente. La lombriz adulta puede sobrevivir 10 años o más.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Generalmente las infecciones cursan de forma asintomática. En ocasiones, pueden aparecer algunos síntomas como: diarrea, fatiga, debilidad, mareos, adormecimiento de extremidades y sensación de hambre. Aunque no hay salida de los proglótides individualmente, como en las especies de *Taenia*, se puede evacuar o vomitar una tenia de gran tamaño.

Se ha descrito la presencia de anemia de tipo megaloblástica en los pacientes afectados por esta parasitosis. Esto se debe a la avidez de este parásito por la vitamina B₁₂.

Es una anemia macrocítica e hipercrómica, acompañada de trombocitopenia y leucopenia leve. La absorción de folatos, ácido ascórbico, tiamina y rivo flavina por el huésped también puede estar disminuida. La anemia normalmente es de moderada intensidad, pero ocasionalmente puede llegar a ser grave encontrándose palidez, glositis, disnea y taquicardia.

Se describen además, trastornos neurológicos, en ausencia de alteraciones hematológicas, caracterizadas por debilidad, adormecimiento, parestesias, alteraciones del movimiento y coordinación y trastornos de la sensibilidad profunda. Se han observado escotomas secundarios a atrofia óptica.

Tanto la anemia como las alteraciones neurológicas se deben a los trastornos con la vitamina B₁₂. Estas manifestaciones no vuelven a ocurrir una vez que el parásito es expulsado.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se lleva a cabo mediante la identificación de los huevos en la materia fecal. Se emplea la técnica de examen directo con lugol parasitológico y si es necesario se usan además técnicas de concentración por sedimentación como la de formol-éter.

Rara vez se produce la expulsión de proglótides en las heces; sin embargo, posterior al tratamiento puede ocurrir la expulsión del escólex. De ocurrir alguno de estos hechos se identificarán las características de cada estructura parasitaria respectivamente, los proglótides son más anchos que largos y se observa la presencia de botrias en el escólex.

No existen pruebas serológicas satisfactorias en esta parasitosis.

Cuando existe anemia, se diferencia de las anemias megaloblásticas de otra causa por la presencia de ácido clorhídrico libre en jugo gástrico. En el caso de la anemia perniciosa verdadera invariablemente existe aclorhidria.

TRATAMIENTO

El tratamiento antihelmíntico se lleva a cabo con drogas como el praziquantel, la niclosamida y la quinacrina. Si después de culminado este no se encuentran huevos en las materias fecales durante las tres semanas posteriores, puede considerarse curado el paciente. El praziquantel y la niclosamida son efectivos a dosis únicas. El primero se usa de 5 a 10 mg/kg de peso y el segundo a razón de 50 mg/kg de peso.

En caso de presentarse anemia se impone tratamiento específico con ácido fólico y vitamina B₁₂.

Strongyloides

Strongyloides stercoralis es el agente causal de la estrongiloidosis. Es un nematodo descubierto por Normand en 1876. Los pacientes eran soldados que sufrían diarreas y provenían de Conchinchina, hoy Vietnam, por lo cual la parasitosis recibió el nombre de diarrea de Conchinchina. Su distribución geográfica es amplia, existe en los países del trópico, pero también se ha reportado en climas templados. Según las estadísticas, el parásito existe en países como Colombia, Perú y Brasil. En Cuba su prevalencia es baja.

Strongyloides stercoralis es un parásito pequeño que vive en el interior de la mucosa del intestino delgado, principalmente en duodeno y yeyuno y no posee cápsula bucal, por lo que no provoca lesiones traumáticas. La hembra parásita es filiforme, transparente, mide 2 mm de largo por 50 micras de ancho. Para llegar al estadio adulto el parásito atraviesa por la fase de huevo y larva; esta última en su proceso de maduración atraviesa por la forma de larva rabditoide o rabditiforme, móvil y con primordio genital grande, en forma de media luna, un poco posterior a la mitad del cuerpo; después en condiciones apropiadas pasa a larva filariforme, muy móvil que puede o no tener membrana envolvente. El extremo posterior termina en una muesca.

El ciclo evolutivo tiene como peculiaridad que la hembra parasítica pone huevos en la mucosa intestinal donde vive y cuando estallan, dejan salir larvas "rabditiformes" que ganan la luz intestinal y salen al exterior con las heces. Este es el único nematodo humano que se reproduce en el interior del organismo humano. En el medio externo pueden desarrollar un ciclo directo, corto o partenogenético que permite el paso a "larvas filariformes" o forma infectante, la cual es capaz de penetrar por la piel de un huésped susceptible. También puede desarrollar un ciclo indirecto largo, o heterogónico donde las larvas rabditiformes crecen, hipertrofian su esbozo de órgano genital, hacen una muda y aparecen los órganos genitales, transformándose en forma adultas sexuadas machos y hembras, los cuales copulan. La hembra se llena de huevos, estos embrionan en el útero y estallan para dar salida a larvas rabditiformes, idénticas a las que le dieron origen y que se pueden transformar en larva filariforme, resultando el producto de una generación sexuada de vida libre.

La forma infectante, cualquiera que sea el camino seguido en su génesis, una vez que se pone en contacto con la piel o las mucosas, las atraviesa activamente y por vía circulatoria llega al pulmón, ascienden por el árbol aéreo hasta la laringe, caen en la faringe, descienden por el tubo digestivo y llegan al duodeno donde se hacen adultas. La hembra fecunda atraviesa la mucosa para poner allí sus huevos embrionados los cuales estallan inmediatamente para reiniciar el ciclo.

Cuando las larvas llegan al estado filariforme en su tránsito por el intestino y penetran la mucosa, ocurre una autoinfección. En ocasiones, ocurre al nivel de la región perianal y nalgas.

El período prepatente es de aproximadamente un mes y existen reportes de casos que han permanecido infectados por años.

CLÍNICA Y PATOLOGÍA

Hasta el 50 % de las infecciones leves por *Strongyloides stercoralis* en personas inmunocompetentes pueden ser asintomáticas. Cuando existe sintomatología clínica se relaciona con el recorrido que efectúan las larvas al penetrar en el huésped. Se pueden presentar alteraciones en piel, pulmones, intestino y en ocasiones otros órganos.

La invasión cutánea produce inflamación con eritema y exudación conocido como dermatitis pruriginosa que se puede infectar secundariamente. Con frecuencia, la zona de penetración son los espacios interdigitales. A veces hay migración de las larvas por debajo de la piel (larva currens).

La perforación de los alvéolos pulmonares produce pequeñas hemorragias, exudados e inflamación local

dependiendo del número de gusanos, característico de una neumonitis con fiebre, tos y expectoración con eosinofilia circulante. Este cuadro se conoce como síndrome de Loeffler. En casos severos se produce una bronconeumonía con hemoptisis. Este cuadro grave está asociado generalmente al ciclo de autoinfección que ocurre en personas inmunosuprimidas. En esta etapa se observa una elevación marcada de los eosinófilos circulantes.

En el intestino se produce inflamación catarral por la penetración de los gusanos adultos en la mucosa. La intensidad de las lesiones está en relación con el número de parásitos. Los síntomas más comunes son dolor epigástrico, con sensación punzante o de ardor, similar a la úlcera péptica. Además náuseas, vómito, anorexia y diarreas acuosas y abundantes. En infecciones intensas se pueden producir ulceraciones. Las lesiones se ven con mayor frecuencia en yeyuno y duodeno, pero en las hiperinfecciones desencadenadas por SIDA u otra enfermedad debilitante, se extienden a todo el intestino. En este caso se observa diarrea persistente e hipoproteinemia, íleo paralítico y hemorragia. Ocasionalmente peritonitis y abdomen agudo.

Cuando se presenta el ciclo de autoinfección, las larvas migran a ganglios, pulmones, hígado, cerebro, etc. En estas condiciones, se presenta un infiltrado de plasmocitos, macrófagos, células gigantes y eosinófilos, pero los parásitos adultos solo se encuentran en intestino y pulmón.

Las complicaciones como meningitis, endocarditis, peritonitis se deben a la invasión bacteriana secundaria por el paso de las larvas.

EPIDEMIOLOGÍA

La strongiloidosis predomina en las zonas rurales de países tropicales. Algunos lugares tienen focos hiperendémico con frecuencias hasta de 50 %.

Se ha descrito la transmisión entre homosexuales y se ha informado sobre la posible infección a partir de perros. Estos animales son huéspedes ocasionales para esta parasitosis y se han utilizado como modelos experimentales.

Con la epidemia del SIDA en los países desarrollados se han incrementado los reportes de casos con strongiloidosis.

DIAGNÓSTICO

Se basa en un análisis clinicoepidemiológico inicial. Las lesiones cutáneas semejan las de *Ancylostoma braziliense*. El síndrome de malabsorción intestinal o duodenitis con eosinofilia, deben diferenciarse con úlcera duodenal, giardiosis, colecistitis, esprúe tropical y pancreatitis. En pacientes inmunodeficientes se debe pensar en descartar tuberculosis, ascariosis y micosis.

En el laboratorio lo más importante es la demostración de las larvas rhabditiformes L1 del parásito en las muestras fecales, líquido duodenal, esputos o biopsia de tejidos. Los exámenes de heces deben realizarse seriados, dada la intermitencia en la excreción de las larvas.

El examen de las heces se puede realizar por examen coprológico simple y por concentración a través del método de Ritchie. En este último se observan las larvas inmóviles en sedimento. También se utilizan cultivos con carbón molido estéril y arena y otro método muy útil es el Harada-Mori.

Cuando se analiza el frotis de una muestra de esputo, las coloraciones que se pueden emplear son Gram y Ziehl Neelsen.

Los métodos inmunológicos como ELISA revelan la presencia de IgG específica contra el parásito y en la actualidad se reporta la determinación de IgE específica, pero la demostración del parásito es lo más importante. También el resultado del leucograma con cifras importantes de eosinófilos sugiere una strongiloidosis.

La radiografía pulmonar muestra lesiones transitorias.

TRATAMIENTO

La droga más empleada para esta parasitosis es tiabendazol. La dosificación varía según la gravedad del paciente. Se emplea 25 a 50 mg/kg/día, repartido en 2 ó 3 dosis con un máximo de 3 g al día y durante 3 días. En casos severos se puede extender hasta una semana o 10 días. Durante el empleo de dosis altas pueden observarse trastornos digestivos, mareos y cefalea. En algunos casos se ha reportado eritema multiforme y síndrome de Stevens Johnson.

También se ha utilizado con efectividad ivermectin, 50 a 200 microgramos/kg en dosis única o durante 2 días.

El empleo de albendazol se puede hacer a 400 mg/día por 3 a 6 días y cambendazol a 5 mg/kg/día.

El pronóstico en pacientes inmunodeprimidos es reservado sobre todo cuando existe hiperinfección con eosinofilia elevada.

Uncinariosis

Introducción

Necator americanus y *Ancylostoma duodenale* son los causantes de esta parasitosis. En algunos países este parasitismo representa un problema de salud pública. En Cuba, la especie que se ha reportado es *Necator americanus*, sobre todo en la región oriental. Las dos especies parásitas tienen similitud en cuanto a sus características biológicas, clínicas y epidemiológicas. Son anemizantes por excelencia debido a su actividad hematófaga. El término *Necator* significa "matador" y se denominó de esa forma por la gran patología que produce.

AGENTE CAUSAL

Necator americanus y *Ancylostoma duodenale* son vermes que en su estado adulto son de color blanco-rosado si están vivos, aunque con frecuencia la hembra está teñida de color negro por la sangre ingerida. *Necator* es más pequeño y delgado que *Ancylostoma*. La vulva en la hembra del *Necator* está situada en el tercio medio y en *Ancylostoma* en su tercio posterior. En la extremidad posterior, ambas son cónicas, pero la hembra de *Ancylostoma* a diferencia de la del *Necator* tiene una prolongación fina, a manera de apéndice

La cápsula bucal es potente, se encuentra en la extremidad anterior del parásito, más o menos circular. Es similar para ambos sexos; aunque la cápsula bucal de *Necator* es pequeña y globulosa, con dos placas cortantes semilunares y la de *Ancylostoma* es grande y alargada, con dos pares de ganchos. La bolsa copulatriz es una expansión cuticular membranosa en forma de campana que presentan en su extremidad posterior los machos de *Necator* y *Ancylostoma*. La función de esta estructura es sostener a la hembra durante la cópula para lo que posee una serie de digitaciones musculares denominadas costillas o rayos.

Ambas especies pasan por los estadios de larva rabditoide o rabditiforme y larva filariforme antes de llegar a adultos.

Para su sostén en la naturaleza los parásitos adultos viven en el intestino delgado del hospedero definitivo; allí machos y hembras copulan y dan origen a huevos, los cuales al llegar al exterior con las heces en condiciones de temperatura y humedad evolucionan hasta formarse en su interior un embrión vermiforme en 24 a 48h. Este embrión al llegar a la madurez, rompe la cubierta del huevo y sale activamente bajo la forma de larva rabditoide o rabditiforme, la cual sufre una muda y pasa a larva strongyloide o filariforme, ocurre una segunda muda, quedándose dentro de la vaina, y constituye la larva strongyloide envainada o forma infectante. Esta última atraviesa activamente la piel o las mucosas y abandona su vaina, gana el torrente circulatorio, llega al corazón derecho que lo lanza a los capilares del pulmón, donde la larva atraviesa los dos endotelios, capilar y alveolar y pasan al árbol respiratorio. Desde el alvéolo pulmonar, asciende para ganar los bronquiolos, los bronquios, tráquea, laringe, faringe, esófago, estómago e intestino. En este lugar, se producen dos mudas para conformarse el verme con cápsula bucal definitiva; crecen y en 3 a 5 semanas se hacen adultos machos o hembras para comenzar un nuevo ciclo.

CLÍNICA Y PATOLOGÍA

Los signos y síntomas de esta parasitosis dependen del recorrido que realiza el parásito por el huésped

antes de ser adulto, de las alteraciones digestivas que provoquen y del grado de anemia que desencadenen. Inicialmente existen lesiones en la piel con eritema, edemas, pápulas, vesículas y pústulas que corresponden con el lugar por donde penetraron las larvas filariformes. Cuando las larvas llegan al pulmón se producen pequeñas hemorragias por ruptura de los capilares y por reacción inflamatoria, llegando a producir focos neumónicos. La fijación de los parásitos adultos a la mucosa intestinal produce lesiones inflamatorias sangrantes. La pérdida de sangre es el principal daño producido por las uncinarias. Se calcula que cada parásito puede ser responsable de la pérdida diaria de 0,04 ml de sangre para *Necator* y de 0,20 ml para *Ancylostoma*. Como factor agravante se presenta la hemorragia transitoria que deja el parásito al desprenderse de la mucosa para trasladarse a otro lugar.

La sintomatología está directamente relacionada con la intensidad de la infección. Las infecciones leves son asintomáticas a no ser que el niño esté desnutrido o inmunodeprimido. Habitualmente se observan manifestaciones cutáneas como dermatitis pruriginosa en el sitio de entrada de las larvas, la cual es transitoria y recurrente en las zonas endémicas. Con mayor frecuencia se afecta la piel de los pies por ser la más expuesta. A veces se aprecian canales subcutáneos por la migración de las larvas. Los síntomas y signos respiratorios están dados por tos, expectoración, febrículas transitorias y focos de condensación bronconeumónicos. El cuadro se denomina síndrome de Loeffler, que es común en todas las helmintiasis que hacen ciclo pulmonar. Estas manifestaciones se acompañan de intensa eosinofilia. Al nivel del intestino provoca dolor epigástrico, náuseas, pirosis y en ocasiones diarreas.

La anemia es progresiva y crónica, con debilidad física y palidez, disnea y sensación de cansancio. En niños hay franco retardo del desarrollo mental y físico, retraso en el desarrollo sexual y alteraciones de la conducta con neurosis de ansiedad e irritabilidad. Es posible apreciar edemas en miembros inferiores, derrames pleurales, ascitis, hepatomegalia, hemorragias retinianas y fiebre, como complicaciones en infecciones severas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza si podemos observar el verme adulto en la materia fecal o portado por el propio paciente. Generalmente se efectúa mediante la demostración de huevos en la materia fecal del paciente por cualquiera de los métodos destinados para este fin. Los huevos de *Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale* son similares, las diferencias están dadas por

pequeñas variaciones en la talla, no pueden ser diferenciados unos de otros, por lo que al informarse el resultado de un examen de laboratorio debe decir huevos de ancilostomídeos. A veces, las materias fecales que han estado en contacto con la tierra por un tiempo pueden contener larvas rabditoides de uncinarias, las que se deben diferenciar de las de *Strongyloides*. Utilizando coprocultivos de larvas por métodos como el Harada-Mori, se pueden diferenciar las larvas de *Necator* y de *Ancylostoma*.

Las técnicas más empleadas en la atención primaria y secundaria de salud son el examen directo con Lugol parasitológico y otras técnicas de concentración como la de Willis modificada y la técnica de Ritchie o de formol-éter. Las técnicas de Stoll y la de Kato Katz posibilitan la cuantificación de los huevos y permiten estimar la cantidad aproximada de vermes adultos que hay en el interior del huésped. Tras el recuento de huevos por gramos de heces, se puede hacer una valoración clínica del paciente, ya que la carga parasitaria guarda estrecha relación con la gravedad de la infección. Para ello se considera que:

- La uncinariosis es leve cuando el recuento de huevos en heces es menor de 2 000 hpg.
- La uncinariosis es moderada cuando el recuento de huevos en heces está entre 2 000 y 5 000 hpg.
- La uncinariosis es intensa cuando el recuento de huevos está por encima de 5 000 hpg.

La muestra del examen duodenal puede ser útil en el diagnóstico de los ancilostomídeos, donde también se pueden encontrar los huevos del parásito.

En los estudios de la anemia, los exámenes muestran que es por deficiencia de hierro, microcítica e hipocrómica.

EPIDEMIOLOGÍA

El hombre parasitado tanto sintomático como asintomático constituye el reservorio de estas infecciones.

Esta parasitosis es esencialmente rural, frecuente en países tropicales y subtropicales. *Ancylostoma duodenale* es más frecuente en el sudeste de Europa, norte de las costas de África, India, Japón y norte de China y *Necator americanus* es más prevalente en África central, África del sur, sur de Asia, islas del Caribe, América Central y América del Sur. La prevalencia puede ser alta como en Colombia de 21 a 33 %, Venezuela del 40 % y El Salvador, 50 %. En Cuba, estudios recientes afirman que existen dificultades para el diagnóstico correcto de algunas helmintiasis, entre ellas los ancilostomídeos; tal vez esta pudiera ser una de las causas por las que *Necator* se reporta con poca frecuencia en nuestro país. La diseminación está asociada a deficientes condiciones socioeconómicas e

higienico-sanitarias; de hecho los factores que influyen en la prevalencia son:

- Factores personales: Trabajos de riesgo, estado económico-cultural deficiente, costumbres improprias como fecalismo al aire libre, falta de calzado y escasa higiene personal.
- Factores ambientales: Suelos sombreados y húmedos, cubiertos de hojas y restos vegetales con temperatura entre 15 y 30°C donde se favorece un crecimiento óptimo de las larvas. Además, viviendas con falta de letrinas y agua corriente.

Las medidas de control propuestas para esta parasitosis son:

- Tratamiento de los individuos infectados
- Evitar el fecalismo al aire libre
- Utilización de calzado, sobre todo en trabajadores agrícolas y niños
- No utilizar las excretas como abono
- Educación sanitaria a la población

TRATAMIENTO

Las drogas empleadas para el tratamiento de esta parasitosis son pamoato de pirantel, mebendazol y albendazol y las dosis aparecen en el cuadro 116.9.

Cuadro 116.9. Tratamiento específico para uncinariosis

Droga	Dosis
Pamoato de pirantel	10 mg/kg/d/ 3 días
Mebendazol	>2 años: 100 mg/2 veces al día/3 días
Albendazol	400 mg/d/3 días

Bibliografía

Introducción

- Aguilar GF. Parasitología médica. Guatemala: Litografía Delgado, 1996: 11-23.
- Beaver P, Jung RC, Cupp EW. Parasitología Clínica. 2da. ed. Barcelona: Ed. Salvat, 1986: 3-32.
- Benenson AS. Control of Communicable Diseases. Manual. 16th.ed. Washington: American Public Health Association; 1995: 202-4.
- Botero D, Restrepo M. Parasitosis Humanas. 2da. ed. Medellín: Corporación de Investigaciones Biológicas, 1994: 3-23.
- Chehter L, Cabeza M, Catapani WR. Intestinal parasitic infections. Rev Bras Med 1995; 51 Spec: 125-132.
- Fonte L. Prevención y Control de la Amebiasis. En: Fonte L. Amebiasis: enfoques actuales sobre su diagnóstico, tratamiento y control. Capítulo 11. Ciudad de La Habana. Editorial Elfos Scientiae; 2000: 179- 193.
- Heyneman D. Conceptos en parasitismo. En: Goldsmith R, Heyneman D. Parasitología y Medicina Tropical. México DF: Ed. El Manual Moderno, 1999: 3-12.

- Heyneman D. Parasitología Médica. De Jawetz, Melnick y Adelberg. En: Brooks CF, Butel JS, Morse SA. Microbiología Médica. 16ta. Ed. México DF: Ed. El Manual Moderno, 1999: 753-93.
- Kagan IG. Métodos de serodiagnóstico en parasitología. En: Goldsmith R, Heyneman D. Parasitología y Medicina Tropical. México DF: Ed. El Manual Moderno, 1999: 1135-1142.
- Khaw M, Panosian CB. Human Antiprotozoal Therapy: Past, present and future. Clin Microbiol Rev 1995; 8: 427-439.
- Kourí PC, Basnuevo JG, Sotolongo F. Manual de Parasitología. Helminología Humana. Tomo I. La Habana: Ed. Pueblo y Educación, 1982: 3- 37, 261-493.
- Kumate J, Gutiérrez G, Muñoz O, Santos JI. Manual de Infectología Clínica. 14ª ed. México: Editores Méndez, 1994: 3-61.
- Llanio NR. Protozoos. En: Llanio NR. Ciudad de La Habana: Editorial Pueblo y Educación, 1998: 18-21.
- Pelayo L. Generalidades de Parasitología. En: Llop A, Valdés-Dapena M, Suazo JL, editores. Microbiología y Parasitología Médicas. Tomo III. Capítulo 76. Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2001: 3-21.
- Pizzi H, Basualdo JA. Generalidades de Parasitología. En: Basualdo JA, Coto CE, De Torres RA. Microbiología Biomédica. Buenos Aires: Editorial atlante S.R.L., 1996: 879-887.
- Rey L. Parasitología. 2a ed. Río de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 1991: 38-61.
- Romero R. Microbiología y Parasitología humana. Bases etiológicas de las enfermedades infecciosas. México DF: Ed. Médica Panamericana, 1996: 586-7, 765-70.
- Sanjurjo E. Manual sobre técnicas coproparasitoscópicas básicas en el diagnóstico del parasitismo intestinal. Ciudad de la Habana: IPK, 1986: 5.
- Sotolongo F. Generalidades de Parasitología. La Habana: Editorial Pueblo y Educación, 1988: 17-100.
- WHO. División de Control Diseases. Progress Report 1997. Geneva, 1998.
- Entamoeba**
- Bhopale KK, Pradhan KS, Massani KB ; Kaul CL A comparative study of experimental caecal amoebiasis and the evaluation of amoebicidas. Ann. Trop. Med. Parasitol. 87(2): 169-178. 1993.
- Bhopale KK, Pradhan KS, Phaltankar P.G., .Massani KB ; Kaul CL. Activity of new oxadiazole compound, against experimental infections with Entamoeba histolytica and Giardia lamblia in animal models. Ann. Trop. Med. Parasitol. 89(3): 253-259. 1995.
- Botero D., Restrepo M. Tratamiento de las Parasitosis intestinales. En: Enfermedades Infecciosas. Quinta Edición. CIB :Medellín. 539-546. 1996.
- Clark, CG. Methods for the investigation of diversity in Entamoeba histolytica. Arch. Med. Res. 37:258-262. 2006.
- Di Staci LC: Amoebicidal compounds from medicinal plants. Parasitologia 37(1):29-39. 1995.
- Diamond, L.S., and Clark, I.A. Redescription of Entamoeba histolytica Schaudinn, 1903. (Emended Walker, 1911) separating it from Entamoeba dispar Brumpt, 1925. J. Eukaryotic Microbiol, 40: 340-44. 1993.
- Fonte L., Núñez F., Montalvo AM, Rojas L., Alberti E. ENZYMEBA, procedimiento eficaz para estudiar la prevalencia de infección intestinal por Entamoeba histolytica. Rev Cubana Hig Epidemiol. 36(2):131-136. 1998
- Fonte L., Montalvo A. M., Alberti E., Núñez F.A., Rojas L. Overdiagnosis of intestinal amoebiasis associated to serial microscopical examination of faeces. Some precisions on a problem. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 93(6): 799-800. 1998.
- Fonte L., Núñez F.A., Montalvo A.M., Rojas L., Galloso M., Ginorio D., Hernández M.E., Vázquez A., Ramírez A. Validación en Cuba de Enzymeba, inmunoensayo para la detección en heces de Entamoeba histolytica. Rev. Cubana Med. Trop. 50(1): 18-21. 1998.
- Ghoshal S, Prasad BN, Lakshmi V. Antiamoebic activity of Piper longum fruits against Entamoeba histolytica in vitro and in vivo. J. Ethnopharmacol. 50(3):167-170. 1996.
- González O.M., Núñez F.A. Appendicitis Parasitarias. Rev Mex Patol Clín 48(1): 42-45. 2001.
- Guarner V. Treatment of amebiasis in: Amebiasis. Martínez-Palomo ed. Elsevier Science Publisher B.V. (Biomedical Division): Amsterdam. pp. 189-212. 1985.
- Haque, R, Mondal D, Duggal P, Kabir M, Roy S, Farr BM, Sack RB, Petri, Jr. WA. Entamoeba histolytica infection in children and protection from subsequent amebiasis. Infect Immun 74:904-909. 2006.
- Khaw, M. and Panosian, C.B. Human Antiprotozoal therapy: Past, Present, and Future. Clin Microbiol Rev 8: 427-439. 1995.
- Marshall M.M., Naumovitch Z.D., Ortega Y, Sterling Ch.R. Waterborne Protozoan Pathogens. Clin Microbiol Rev 10: 68-70. 1997.
- Matijasevic E. Amibiasis. Espectro Clínico y Tratamiento. Trib Méd. 91(6): 290-304. 1995.
- Núñez FA, Finlay CM. Adiestramiento en el diagnóstico de las parasitosis intestinales. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 17(3): 719-724. 2001.
- Núñez F.A., Fonte L., Rojas L., Montalvo A.M., Alberti E., Finlay C.M.: The use of enzymeba as an effective method for the evaluation of treatment in intestinal amoebiasis. Rev. Asoc. Guatemalteca Parasit. Med. Trop. 10(1): 7-9. 1995.
- Orozco E., Pérez D.G., Gómez M.C., Ayala P. Multidrug Resistance in Entamoeba histolytica. Parasitol. Today. 11(12): 473-475. 1995.
- Romero Cabello R; Guerrero LR; Munoz Garcia MR; Geyne-Cruz A. Nitazoxanide for the treatment of intestinal protozoan and helminthic infections in Mexico. Trans R Soc Trop Med Hyg 91(6): 701-3. 1997.
- Roy S, Kabir M, Mondal D., Ali I K M, Petri, Jr. WAM, Haque R. Real-time PCR assay for diagnosis of Entamoeba histolytica infection. J Clin Microbiol 43:2168-2172. 2005.
- Sohni YR, Kaimal P, Bhatt RM. The antiamoebic effect of crude drug formulation of herbal extracts against Entamoeba histolytica in vitro and in vivo. J. Ethnopharmacol. 45(1) :43-52. 1995.
- Stanley, SL, Jr. 2003. Amoebiasis. Lancet 361:1025-1034. 2005.
- W.H.O./P.A.H.O.: Informal Consultation on Intestinal Protozoal infections. Mexico, 21-23 October 1991. WHO/CDS/IPI/92.2.
- Giardia**
- Adam RD. Biology of Giardia lamblia. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 447-475.
- Adam RD. The Biology of Giardia spp. Microbiol Rev 1991; 55: 706-732.
- Ali SA, Hill DR. Giardia intestinalis. Curr Opin Infect Dis 2003;16:453-460.
- Alonso-Fiel R, Núñez FA, Mancebo T, Grandío O, García V. Pesquisaje de Giardia lamblia por los métodos de heces fecales directo e intubación duodenal. Rev. Cubana Pediat 1990; 62(4):572-580.

- Anónimo. Nitazoxanide (Alinia) - a new anti-protozoal agent. *Med Lett Drugs Ther* 2003 b; 45:29-31.
- Bouza M, Maciques I, Torres D, Núñez FA. Giardia lamblia in Mongolian gerbils: Characteristics of Infection using different human isolates. *Exp Parasitol* 96(1): 43-46. 2000.
- Carroccio-A; Montalto-G; Iacono-G; Ippolito-S; Soresi-M; Notarbartolo-A Secondary impairment of pancreatic function as a cause of severe malabsorption in intestinal giardiasis: a case report. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56(6): 599-602.
- Doumbo O, Rossignol JF, Pichard E, Traore HA, Dembele TM, Diakite M, Traore F, Diallo DA. Nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhea and other intestinal parasitic infections associated with acquired immunodeficiency syndrome in tropical Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56(6): 637-9.
- Escobedo AA., Núñez FA., Moreira I., Vega E., Pareja A., Almirall P. Comparison of chloroquine, albendazole, and tinidazole in the treatment of children with giardiasis. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 97 (4): 367-371. 2003.
- Faubert G. Immune Response to Giardia duodenalis. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13 (1): 35-54.
- Goka AKJ, Rolston DDK, Mathan VI, Farthing MJG. The relative merits of faecal and duodenal microscopy in the diagnosis of giardiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84 : 66-67.
- Hill DR. Giardiasis Issues in diagnosis and management. *Infect Dis Clin North Am.* 1993; 7 (3): 503 - 25.
- Homan, W.L., Mank, T.G. 2001. Human giardiasis genotype linked differences in clinical symptomatology. *International Journal for Parasitology* 31, 822-826.
- Khaw, M. and Panosian, C.B. (1995) Human Antiprotozoal therapy: Past, Present, and Future. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 427-439.
- Marshall M.M., Naumovitz Z.D., Ortega Y, Sterling Ch.R. Waterborne Protozoan Pathogens. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 68-70.
- Mendoza D, Núñez FA, Escobedo AA, Pelayo L, Fernández M, Torres D, Cordoví RA. Utilidad de dos métodos coproparasitológicos y su empleo en un ensayo terapéutico anti-giardiasis. *Rev Cubana Med Trop* 55 (3): 174-178. 2003.
- Núñez FA., Sanjurjo E., Finlay CM.: Estudio de la giardiasis en una comunidad rural. *Rev. Asoc. Guatemalteca Parasit Med Trop* 1989; 4(1): 13-18.
- Núñez FA., Hernández M., Finlay CM. Longitudinal study of giardiasis in three day care centres of Havana city. *Acta Trop* 1999; 73 (3): 237-242.
- Núñez FA, Escobedo AA, Finlay CM. Eficacia de varios esquemas de tratamiento para la infección por Giardia lamblia en niños. *Rev Panam Infectol* 6(1):17-20. 2004.
- Núñez FA, López JL, de la Cruz AM, Finlay CM. Factores de riesgo de la infección por Giardia lamblia en niños de guarderías infantiles de Ciudad de La Habana, Cuba. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro*, 19 (1):109-118. 2003.
- Ortega YR, Adam RD. Giardia: Overview and Update. *Clin Infect Dis* 1997; 25 :545-50.
- Pelayo L, Fraga J, Núñez FA, Mendoza D, Torres DR, Finlay C. Genetic characterization by random amplified polymorphic DNA analysis (RAPD) of 18 isolates of Giardia lamblia obtained from day care children. *Exp Parasitol* 104 (3-4): 162-166. 2003.
- Thompson, RCA. 2000. Giardiasis as re-emerging infectious diseases and its zoonotic potential. *International Journal for Parasitology* 30, 1259-1267.
- Torres D., Núñez F., Finlay C. Aislamiento y axenización de Giardia lamblia en niños procedentes de círculos infantiles de Ciudad de La Habana. *Rev. Cubana Invest. Biomed* 1996; 15(2):123-126.
- Blastocystis hominis**
- Abe N, Nagoshi M, Takami K, Sawano Y, Yoshikawa H. A survey of Blastocystis sp. in livestock, pets, and zoo animals in Japan. *Vet Parasitol* 2002; 106:203-212.
- Arisue N, Hashimoto T, Yoshikawa H, Nakamura Y, Nakamura G, Nakamura F, Yano TA, Hasegawa M. Phylogenetic position of Blastocystis hominis and of stramenopiles inferred from multiple molecular sequence data. *J Eukaryot Microbiol* 2002; 49:42-53.
- Ashford RW and Atkinson EA. Epidemiology of Blastocystis hominis infection in Papua Nueva Guinea: age-prevalence and an association with other parasites. *Ann. Trop Med Parasitol* 1992; 86: 129-36.
- Boreham PLF, Stenzel DJ. Blastocystis hominis in human and animals. Morphology biology and epizootology. *Adv Parasitol* 1993; 32: 1-70.
- Castro J., Yovera J, Núñez F. Control de Calidad del Diagnóstico Coproparasitológico en Centros de Salud de Lima y Callao. *Rev Peruana Epidemiol* 1995; 8(2):18-22.
- Devera RA; Punos GN; Velasquez VJ; Catanese JA; Meneses RG. Prevalence of Blastocystis hominis infection in schoolchildren from Bolivar City, Venezuela. *Bol. Chil. Parasitol.* 1997; 52(3-4): 77-81.
- Duda A, Stenzel DJ, Boreham PF. Detection of Blastocystis sp. in domestic dogs and cats. *Vet Parasitol* 1998; 76(1-2): 9-17.
- Escobedo A., Núñez FA.: Blastocystis hominis infection in Cuban AIDS patients. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 1997; 92(3): 321-322.
- Jelinek T, Peyerl G, Loscher T, von Sonnenburg F, Nothdurft HD. The role of Blastocystis hominis as a possible intestinal pathogen in travellers. *J Infect* 1997; 35(1): 63-6
- Khaw, M. and Panosian, CB. Human Antiprotozoal therapy: Past, Present, and Future. *Clin. Microbiol. Rev* 1995; 8, 427-439.
- Moe KT, Singh M, Howe J, Ho LC, Tan SW, Chen XQ, Ng GC, Yap EH. Experimental Blastocystis hominis infection in laboratory mice. *Parasitol Res* 1997; 83(4): 319-25.
- Núñez FA, Ginorio D, Finlay CM. Control de la Calidad del Diagnóstico Coproparasitológico en la provincia de Ciudad Habana, Cuba. *Cad Saúde Públ* 1997; 13(1): 67-72.
- Stenzel DJ, Boreham PF. Blastocystis hominis revisited. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 563-584.
- Windsor JJ, MacFarlane L, Hughes-Thapa G, Jones SKA, Whiteside TM. Incidence of Blastocystis hominis in faecal samples submitted for routine microbiological analysis. *Br J Biomed Sci* 2002; 59:154-157. 2002.
- Zaman V, Ng GC, Suregh K, Yap EH, Singh M. Isolation of Blastocystis hominis from the cockroach (Dityoptera, Blattellidae). *Parasitol Res* 1993; 79: 73-4.
- Zierdt CH. Blastocystis hominis: Past and future. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4:61-79.
- Balantidium coli**
- Dood LG. Balantidium coli infestation as a cause of acute appendicitis. *J. Infect. Dis.* 1991; 163: 1329.
- González OM., Núñez FA. Apendicitis Parasitarias. *Rev Mex Patol Clín* 48(1): 42-45. 2001.

- Kourí P., Basnuevo JG., Sotolongo F.: Protozoología Médica. Tomo 3. Ciudad de la Habana. Edición Revolucionaria. 1973.
- Núñez FA. *Balantidium coli*. En: Llop A, Valdés-Dapena M, Zuazo JL, editores. Microbiología y Parasitología Médicas. Tomo III. Capítulo 83. Ciudad de La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2001. p. 81-83.
- Cryptosporidium**
- Abubakar I, Aliyu Sh, Arumugam C, Hunter P, Usman N. Prevention and treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24;(1):CD004932.
- Agnew DG, Lima AAM, Newman RD, Wuhib T, Moore RD, Guerrant RL, Sears CL. Cryptosporidiosis in Northeastern Brazilian children: Association with increased diarrhea morbidity. *J Infect Dis* 1998; 177: 754-760.
- Allam AF, Shehab AY. Efficacy of azithromycin, praziquantel and mirazid in treatment of cryptosporidiosis in school children. *J Egypt Soc Parasitol* 2002; 32: 969-978.
- Bailey JM, Erramouspe J. Nitazoxanide treatment for giardiasis and cryptosporidiosis in children. *Ann Pharmacother* 2004; 38:634-640.
- Bern C, Ortega Y, Checkley W, Roberts JM, Lescano AG, Cabrera L, Verastegui M, Black RE, Sterling C, Gilman RH. Epidemiologic differences between cyclosporiasis and cryptosporidiosis in Peruvian children. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:581-585.
- Cassola M., Pérez C., Escobedo A., Núñez FA. Cryptosporidiosis en pacientes con SIDA. *Acciones de la enfermera. Rev Cubana Enfermer* 199; 15(2):79-84.
- Chen XM, Keithly JS, Paya CV, LaRusso NF. Cryptosporidiosis. *N Engl J Med* 2002; 346:1723-1731.
- Enriquez FJ, Avila CR, Santos JI, Tanaka-Kido J, Vallejo O, Sterling CR. Cryptosporidium infections in Mexican children: Clinical, Nutritional, enteropathogenic, and diagnostic evaluations. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56: 254-257.
- Escobedo AA, Núñez FA. Prevalence of intestinal parasites in Cuban acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients. *Acta Tropica* 1999; 72(1): 125-130.
- Gilles HM, Hoffman PS. Treatment of intestinal parasitic infections: a review of nitazoxanide. *Trends Parasitol* 2002; 18:95-97.
- Griffiths JK. Human cryptosporidiosis: epidemiology, transmission, clinical disease, treatment, and diagnosis. *Adv Parasitol* 1998; 40: 37-85.
- Leav BA, Mackay M, Ward HD. Cryptosporidium species: new insights and old challenges. *Clin Infect Dis* 2003; 36:903-908.
- Marshall MM, Naumovitz D, Ortega Y, Sterling CR. Waterborne protozoan pathogens. *Clin Microb Rev* 1997; 10: 67-85.
- Morgan-Ryan UM, Fall A, Ward LA, Hijjawi N, Sulaiman I, Fayer R, Thompson RCA, Olson M, Lal A. & Xiao L 2002. *Cryptosporidium hominis* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) from *Homo sapiens*. *Journal of Eukaryotic Microbiology* 2002; 49, 433-440.
- Roberts CL, Morin C, Addiss DG, Wahlquist SP, Mshar PA, Hadler JL. Factors influencing *Cryptosporidium* testing in Connecticut. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2292-2293.
- Smith HV, Corcoran GD. New drugs and treatment for cryptosporidiosis. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17:557-564.
- White AC Jr. Nitazoxanide: an important advance in antiparasitic therapy. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 68:382-383.
- Xiao L, Fayer R, Ryan U, Upton SJ. *Cryptosporidium* taxonomy: recent advances and implications for public health. *Clin Microbiol Rev* 2004
- Cyclospora cayetanensis**
- Bern C, Hernandez B, Lopez MB, Arrowood MJ, de Mejia MA, de Merida AM, Hightower AW, Venczel L, Herwaldt BL, Klein RE. Epidemiologic studies of *Cyclospora cayetanensis* in Guatemala. *Emerg Infect Dis* 5: 766-774. 1999.
- Bern, C., Hernandez, B., Lopez, MB., Arrowood, MJ., de Merida, AM., Klein, RE., 2000. The contrasting epidemiology of *Cyclospora* and *Cryptosporidium* among outpatients in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 63, 231-235.
- Chiodini PL. A "new" parasite: human infection with *Cyclospora cayetanensis*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. & Hygiene*. 88:369-371. 1994.
- Escobedo AA, Núñez FA. Prevalence of intestinal parasites in Cuban acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients. *Acta Tropica* 72(1): 125-130. 1999.
- Fryauff DJ, Krippner R, Prodjodipuro P, Ewald C, Kawengian S, Pegelow K, Yun T, von Heydwoolf-Whener S, Oyoyo B, Gross R. *Cyclospora cayetanensis* among expatriate and indigenous populations of West Java, Indonesia. *Emerg Infect Dis* 5: 585-588. 1999.
- González-Ruiz A., Bendall RP.: Size Matters: the use of the ocular micrometer in Diagnostic Parasitology. *Parasitology Today*. 11(2):83-85. 1995.
- Herwaldt BL, Ackers ML, Cyclospora Working Group. An outbreak in 1996 of cyclosporiasis associated with imported raspberries. *N Engl J Med* 336: 1548-1556. 1997.
- Joan M. Shields JM, Olson BH. *Cyclospora cayetanensis*: a review of an emerging parasitic coccidian. *Int J Parasitol* 2003; 33: 371-391.
- Katz D, Kumar S, Malecki J, Lowdermilk M, Koumans EHA, Hopkins R. Cyclosporiasis associated with imported raspberries, Florida, 1996. *Public Health Rep* 114: 427-438. 1999.
- Looney WJ. *Cyclospora* species as a cause of diarrhoea in humans. *Br J Biomed Sci* 55: 157-161. 1998.
- Marshall MM, Naumovitz D, Ortega Y, Sterling CR. Waterborne protozoan pathogens. *Clin Microb Rev* 10: 67-85. 1997.
- Núñez FA., Galvez MD., Finlay CM. Primer reporte en Cuba de infección intestinal humana por *Cyclospora cayetanensis*, Ortega, 1993. *Rev Cubana Med Trop* 47(3): 211-214. 1995.
- Núñez FA, González OM, González I, Escobedo AA, Cordoví RA. Intestinal Coccidia in Cuban Pediatric Patients with Diarrhea. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 98 (4): 539-542. 2003
- Ortega Y.R., Gilman R.H., Sterling Ch. R.: A new coccidian parasite (Apicomplexa:Eimeriidae) from humans. *J. Parasitol.* 80(4):625-629. 1994.
- Ortega Y.R., Gilman R.H., Cama V.A., Díaz F. *Cyclospora* species: A new human protozoan pathogen of humans. *New England J. Med.* 328:1308-1312. 1993.

- Santana M, Núñez FA, Pérez J, Barrero M, Velázquez B. Emergencia de un nuevo patógeno: *Cyclospora cayetanensis* en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Cubana Med Trop* 52(1): 66-9. 2000.
- Isospora belli**
- Beaver PCh, Jung C, Wayne CE. *Parasitología Clínica*. 2da Ed. Salvat Editores. 1994.
- Benator DA, French AL, Beaudet LM, et al. *Isospora belli* infection associated with acalculous cholecystitis in a patient with AIDS. *Ann Intern Med* 1994;121:663-664.
- Goodgame RW. Understanding intestinal spore-forming protozoa: cryptosporidia, microsporidia, isospora, and cyclospora. *Ann Intern Med* 1996;124:429-41.
- Lindsay DS, Dubey JP, Blagburn BL. Biology of *Isospora* spp. from humans, nonhuman primates, and domestic animals. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:19-34.
- Marshall M.M., Naumovitz Z.D., Ortega Y, Sterling Ch.R. Waterborne Protozoan Pathogens. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 68-70.
- Michiels JF, Hofman P, Bernard E, et al. Intestinal and extraintestinal *Isospora belli* infection in an AIDS patient. A second case report. *Pathol Res Pract* 1994; 190:1089-1093.
- Otazu RD, García-Nieto L, Izaguirre-Gondra E, Mayayo E, Ciani S, Nogales FF. Endometrial coccidiosis. *J Clin Pathol* 2004; 57:1104-1105.
- Sauda FC, Zamarioli LA, Ebner Filho W, et al. Prevalence of *Cryptosporidium* sp. and *Isospora belli* among AIDS patients attending Santos Reference Center for AIDS, Sao Paulo, Brazil. *J Parasitol* 1993; 79:454-456.
- W.H.O. /P.A.H.O.: Informal Consultation on Intestinal Protozoal infections. Mexico, 21-23 October 1991. WHO/CDS/IPI/2.2.
- Microsporidia**
- Bryan RT, Cali A, Owen RL, et al. Microsporidiosis: Opportunistic pathogens in patients with AIDS. In: Sun T, ed. *Progress in Clinical Parasitology*, Vol. II. New York: Field and Wood Medical Publishers, 1991;1-26.
- Bryan RT. Microsporidiosis as an AIDS-related opportunistic infection. *Clin Infect Dis* 1995;21(Suppl):S62-S65.
- Cali A, Kotler DP, Orenstein JM. *Septata intestinalis* n.g. sp., an intestinal microsporidian associated with chronic diarrhea and dissemination in AIDS patients. *J Eukaryot Microbiol* 1993;40:101-112.
- Carville A, Mansfield K, Widmer G, et al. Development and application of genetic probes for detection of *Enterocytozoon bienersi* in formalin-fixed stools and in intestinal biopsy specimens from infected patients. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997;4:405-408.
- DeGirolami PC, Ezratty CR, Desai G, et al. Diagnosis of intestinal microsporidiosis by examination of stool and duodenal aspirate with Weber's modified trichrome and Uvitex 2B stains. *J Clin Microbiol* 1995;33:805-810.
- Dore GJ, Marriott DJ, Hing MC, et al. Disseminated microsporidiosis due to *Septata intestinalis* in none patients infected with the human immunodeficiency virus: Response to therapy with albendazole. *Clin Infect Dis* 1995;21:70-76.
- Hollister WS, Canning EU, Weidner E, et al. Development and ultrastructure of *Trachipleistophora hominis* n.g., n.sp. after in vitro isolation from an AIDS patient and inoculation into athymic mice. *Parasitology* 1996;112:143-154.
- Ignatius R, Henschel S, Liesenfeld O, et al. Comparative evaluation of modified trichrome and Uvitex 2B stains for detection of low numbers of microsporidial spores in stool specimens. *J Clin Microbiol* 1997;35:2266-2269.
- Ignatius R, Lehmann M, Miksits K, et al. A new acid-fast trichrome stain for simultaneous detection of *Cryptosporidium parvum* and microsporidial species in stool specimens. *J Clin Microbiol* 1997;35:446-449.
- Joseph J, Murthy S, Garg P, Sharma S. Use of Different Stains for Microscopic Evaluation of Corneal Scrapings for Diagnosis of Microsporidial Keratitis. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 583-585.
- Keeling PJ. Congruent evidence from alpha-tubulin and betatubulin gene phylogenies for a zygomycete origin of microsporidia. *Fungal Genet Biol* 2003; 38:298-309.
- Mathis A, Weber R, Deplazes P. Zoonotic Potential of the Microsporidia. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:423-445.
- Weber R, Bryan RT, Owen RL, et al. Improved light-microscopical detection of microsporidia spores in stool and duodenal aspirates. *N Engl J Med* 1992;326:161-166.
- Weber R, Bryan RT, Schwartz DA, et al. Human microsporidial infections. *Clin Microbiol Rev* 1994;7:426-461.
- Tripanosomiasis americana**
- Aguilar FJ. *Parasitología Médica*. 3ª ed. Guatemala: Litografía Delgado, S.A. 1997: 250-262.
- Asin SN, Giojalas LC. Type of rectal contents and infectivity of domiciliary populations of *Triatoma infestans* (Hemiptera: rediviidae) in Argentina. *J Med Entomol* 1995; 32: 399-401.
- Beaver PCh, Jung RC, Cupp EW. *Parasitología Clínica*. 2ª ed. Barcelona: Editores Salvat, 1986: 65-112.
- Benenson AS. Manual para el control de las enfermedades transmisibles. 16a ed. Washington DC: OPS, 1997:465-468 (Publicación científica N 564).
- Cuyás MC, García J. *Tripanosomiasis americana*. Enfermedad de Chagas. En: Farrera P, Rozman C. *Medicina Interna*. 13a ed. Tomo 2. España: Editorial Mosby / Doyma, 1995: 2448-2451.
- Feliciangeli de Piñero D, Carcavallo RU, Fernández E. Canibalismo y Transmisión directa de *Trypanosoma cruzi* entre ninfas de *Rhodnius prolixus*. *Chagas* 1988; Vol. 5 (1): 18-22.
- Fundación Oswaldo Cruz. Tratamiento Etiológico de la Enfermedad de Chagas: Conclusiones de una consulta técnica. Ginebra: Organización Panamericana de la Salud, OMS; 1999.
- García ES, Gonzalez MS, de Azambuja P, Baralle FE, Fraidenaich D, Torres HN. et al. Induction of *Trypanosoma cruzi* metacyclogenesis in the gut of the hematophagous insect vector, *Rhodnius prolixus*, by hemoglobin and peptides carrying alpha D-globin sequences. *Exp Parasitol* 1995; 81:225-261.
- Goldsmith RS: Infectious disease: Protozoal. In: Schroeder SA; ed. *Current Medical Diagnosis and Treatment*. California: Appleton & Lange, 1991: 536-50.
- Goncalves da Costa SC, Calabrese KS, Lagrange PH. The colonization of cartilage by *Trypanosoma cruzi* associated with inflammatory reaction. *Rev Bras Reumatol* 1994; 34 (1): 5-10.

- González CS. Trypanosoma cruzi. En: Basualdo JA, Coto CE, De Torres RA. Microbiología Biomédica. Buenos Aires: Editorial atlante S.R.L., 1996: 903-914.
- Kelly JM, Taylor MC, Rudenko G, Blundell PA. Transfection of the African and American trypanosomes. *Methods Mol Biol* 1995; 47: 349-359.
- Kirchhoff LV. Especies de Trypanosomas (Tripanosomiasis americana, Enfermedad de Chagas): biología de los tripanosomas. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Enfermedades infecciosas: principios y práctica. 4a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1997: 2739-2748.
- Kumate J, Gutiérrez G, Muñoz O, Santos JI. Manual de Infectología Clínica. 14ª ed. México: Editores Méndez, 1994: 3-61.
- Mello de Oliveira JA. Heart aneurysm in Chagas' Disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1998; 40 (5): 301-307.
- Moncayo A. Chagas' Disease: epidemiology and prospect for interruption of transmission in the Americas. *World health Stat Qu* 1992; 45: 276-279.
- Perez-Duque GA, Escarlateng R, Sousa-Junior AH, Haber GA, Carlos Chagas and Chagas disease. *Gen* 1995; 49: 179-188.
- Prata A. Tripanosomiasis Americana. En Goldsmith R, Heyneman D. Parasitología y Medicina Tropical. 1ª ed. México, DF: El Manual Moderno, 1995: 346-358.
- Schrevel J, Millerioux V, Sinou V, Frappier F, Santus R, Grellier P. New trends in chemotherapy on human and animal blood parasites. *Parasitol Res* 1996; 82: 283-284.
- Sepulveda BS, Cassels BK. Plant metabolites actives against Trypanosoma cruzi. *Planta Med* 1996; 62: 98-105.
- Siqueira BR, Menezes QLE. Acute Chagas' Disease: Clinic, Diagnosis and treatment. *Arq Bras Med* 1995; 69: 171-3.
- Tripanosomosis. Botero D, Restrepo M. Parasitosis Humana. 3ª ed. Colombia: Corporación para investigaciones biológicas, 1998: 203-227.
- Velasco O, Guzmán C, Ibañez S. Enfermedad de Chagas. En: Valdespino JL, Velasco O, Gutiérrez A, Del Río A, Ibañez S, Magos C. Enfermedades Tropicales en México: Diagnóstico, tratamiento y distribución geográfica. México: Inst. Nac. de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica de la Secretaría de Salud, 1994: 279-291.
- Velázquez CJ. Clínica y Terapéutica en la Enfermedad de Chagas. En: Rosner JM, Kawabata M, eds. Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud: Enfermedad de Chagas en el Paraguay. Japón: EFACIM-JICA, 1990:70-81.
- Wilson ME. Profiles of infections. In: Wilson ME; ed. A world guide to infections: Diseases, Distribution, Diagnosis. New York: Oxford University Press Inc., 1991: 675-676.
- World Health Organization. Division of Control of Tropical Diseases (CTD). Control of Tropical Diseases. Chagas Diseases. Geneva: OMS, 1996.
- Trypanosoma africana**
- Aguilar FJ. Parasitología Médica. 3ª ed. Guatemala: Litografía Delgado, S.A. 1997: 250-262.
- Gear JHS, Miller GB. The clinical manifestations of Rhodesian trypanosomiasis: An account of cases contracted in the Oavongo swamps of Bostwana. *Am J Tro Med Hyg* 1986; 35: 1146- 1152.
- Haller L, Adams H, Mereuize F, Dago A: Clinical and pathological aspects of Human African Trypanosomiasis (T b gambiense) with particular reference to reactive arsenical encephalopathy. *Am J Tro Med Hyg* 1986;35:94-99.
- Kelly JM, Taylor MC, Rudenko G, Blundell PA. Transfection of the African and American trypanosomes. *Methods Mol Biol* 1995; 47: 349-359.
- Molineux DH: Animal reservoirs and residual "foci" of Trypanosoma brucei gambiense sleeping sickness in West Africa. *Insect Sci Appli* 1980;1: 59-63.
- OMS. La trypanosomiasis africaine: épidémiologie et lutte. Serie Rep.Tech.739. 1986 Raton,1985.
- Prata A. Tripanosomiasis Africana. En Goldsmith R, Heyneman D. Parasitología y Medicina Tropical. 1ª ed. México, DF: El Manual Moderno, 1995: 335-46.
- Roelants GE: Natural resistance to African Trypanosomiasis. *Parasite Immunol* 1986; 8:1-10.
- Tizard, I (ed): Immunology and Pathogenesis of Trypanosomiasis. CRS Press Boca
- Tripanosomosis. Botero D, Restrepo M. Parasitosis Humana. 3ª ed. Colombia: Corporación para investigaciones biológicas, 1998: 203-227.
- Weir AB, Agbowu J, Ajayi N: Hiperendemic West African trypanosomiasis in a rural hospital seting. *J Trop Med Hyg* 1985;88:307-311.
- WHO Food and Agriculture Organization: The African Trypanosomiasis. WHO Technical Report Series, Geneva No 635, 1979.
- WHO: Epidemiology and control of African Trypanosomiasis. Report of a WHO Expert Committee, Geneva. WHO Technical Reports Series, No 739, 1986
- Leishmania**
- Aguilar FJ. Parasitología Médica. 3ª ed. Guatemala: Litografía Delgado, S.A. 1997: 265-276.
- Alvar J, Cañavate C, Gutiérrez-Solar B et al. Leishmania and Human Immunodeficiency Virus co-infection: the first 10 years. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10(2): 298-319.
- Beaver PCh, Jung RC, Cupp EW. Parasitología Clínica. 2ª ed. Barcelona: Editores Salvat, 1986: 65-88.
- Benenson AS. Control of Communicable Diseases. Manual. 16th.ed. Washington: American Public Health Association; 2001: 585-290.
- Goldsmith RS: Infectious disease: Protozoal. In: Schroeder SA; ed. Current Medical Diagnosis and Treatment. California: Appleton & Lange, 1991: 361-392.
- Grimaldi, GJ Meetings on vaccine studies towards the control of leishmaniasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 90:553, 1995.
- Grimaldi, GJ, Tesh, RB, Mc Mahon-Pratt D. A review of the geographic distribution and epidemiologic of leishmaniasis in the new world. *Am J Trop Med Hyg* 41:687, 1989.
- Hepburn NC, Tidman MJ, Honter JAA. Aminosalicylic acid (paramomycin) versus sodium stibogluconate for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1994; 88(6): 700-703.

- Heyneman D, Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Parasitología Médica. En: Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA, Brooks GF, Butel JS, Ornston LN. Microbiología Médica. 16a ed. México, DF: Editorial El Manual Moderno, 1999: 757-760.
- Kumate J, Gutiérrez G, Muñoz O, Santos JI. Manual de Infectología Clínica. 14ª ed. México: Editores Méndez, 1994: 611-622.
- Lerihmaniosis. Botero D, Restrepo M. Parasitosis Humana. 3ª ed. Colombia: Corporación para investigaciones biológicas, 1998: 228-251.
- Marsden, PD and Jones, TC Clinical manifestations, diagnosis and treatment of leishmaniasis. In Leishmaniasis. KP Chang and R.S. Bary, editors. Elsevier Science Publishers, Amsterdam. 183, 1995.
- Montalvo AM. Leishmania. En: Llop A, Valdés-Dapena M, Suazo JL, editores. Microbiología y Parasitología Médicas. Tomo III. Capítulo 112. Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2001: 69-80.
- OMS. Informe de un Comité de Expertos de la OMS. Serie de Informes Técnicos 793. Luchas contra las leishmaniasis. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1990.
- Pardo O.L. La inmunización con ADN ¿ Una nueva generación de vacunas ?. Biotecnología Aplicada. 1996; 13: 81-88.
- Rey L. Parasitología. 2a ed. Río de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 1991: 182-226.
- Taranto NJ, Basualdo JA. Leishmania. En: Basualdo JA, Coto CE, De Torres RA. Microbiología Biomédica. Buenos Aires: Editorial atlante S.R.L., 1996: 903-914.
- Waine GJ, Mc Manus DP. Nucleic Acids: Vaccine of the Future. Parasitology Today 1995; 11: 113-116.
- Xu D, Liew FY. Genetic vaccination against leishmaniasis. Vaccine 1994; 12: 1534-1536.
- Toxoplasma gondii**
- Pantoja RA, Pérez GL. Reseña histórica acerca de las investigaciones relacionadas con la toxoplasmosis. Rev. Cub. Med. Trop. 2001; 53 (2): 111-17.
- Beaman MH, McCabe RE, Remington JS. Toxoplasma gondii. En Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 4ta. ed. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana. 1997.
- Geman B. Value of PCR for detection of Toxoplasma gondii in aqueous humor and blood samples from immunocompetent patients with ocular toxoplasmosis. J Clin. Microbiol. 1999; 37: 3465-68.
- Markel-John-Krotoski. Medical Parasitology. 8th. ed. Saunders Company. 1999.
- Schaechter-Medoff-Einstein-Guerra. Microbiología. Mecanismos de las enfermedades infecciosas. Enfoque mediante la solución de problemas. 2da. ed. Williams & Wilkins, Ed. Médica Panamericana. 1994.
- Villena I. Detection of especific immunoglobulin E during maternal fetal, and congenital toxoplasmosis. J Clin Microb 1999; 37: 3487-90.
- Toxoplasmosis durante el embarazo. Journal of Infectious Diseases. 1994; 170 (3): 1057-1067.
- Toxoplasmosis. JAMA. 1995; 273 (4): 35-40. 2002; 260 (10ªed. del centenario): 1-20.
- Podzameczer Palter D., Corachán Cuyás M. Infecciones causadas por protozoos apicomplexa hemotisulares. 2000; 132: 15-26.
- Martín Sánchez AM. Otros protozoos de interés médico: Toxoplasma, Acanthamoeba, Naegleria y Pneumocystis. Microbiología médica general. 1998; 253 (5): 767-776.
- Antimori A. Diagnosis of AIDS related focal brain lesions: a decision- making analysis based on clinical and neuroradiologic characteristic combined with polimerasa chain reaction assays DSF. Neurology, 1997: 48.
- Sanford JP, Gilbert DN, Mollering RC, Sande MA. Guide to antimicrobial therapy. The Sanford. 27th. ed. Vienna, Virginia: Antimicrobial Therapy, Inc 1997.
- Malaria**
- Aguilar FJ. Parasitología Médica. 3ª ed. Guatemala: Litografía Delgado 1997 .
- Benenson AS. Manual para el control de las enfermedades transmisibles. 16th ed. Washington: Asociación estadounidense de Salud Pública. 1997
- Botero D, Restrepo M. Parasitosis humanas. 2ª ed. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas. 1994
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 4 aed. Buenos Aires: Ed Médica Panamericana 1997.
- Phillips-Howard PA and et al. Efficacy of permethrin-treated bed nets in the prevention of mortality in young children in an area of high perennial malaria transmission in western Kenya. Am J Trop Med Hyg 2003; 68: 23-9.
- González N, Torales N, Gómez D. Infectología Pediátrica. 6ta edición Mexico: Ed Trillas. 1997
- Farreras, Rozman. Medicina Interna. 14ª edición Madrid: Ed Harcourt. S.A. 2000
- Report of the committee on infectious diseases. Red Book. 25th edición. American Academy of Pediatrics. 2000
- Phillips-Howard PA, Nahlen BL, Kolczak MS, Hightower AW, ter Kuile FO, Alaii JA et al. Efficacy of permethrin-treated bed nets in the prevention of mortality in young children in an area of high perennial malaria transmission in western Kenya. Am J Trop Med Hyg 2003; 68: 23-9.
- Ascaris lumbricoides**
- Benenson AS. Manual para el control de las enfermedades transmisibles. 16 ed. Washington DC: OPS 1997.
- Aguilar GF. Parasitología Médica. Guatemala: Litografía Delgado 1996:
- Beaver Pch, Jung RC, Cupp EW. Parasitología Clínica. 2 daed. Barcelona: Editora Salvat 1986.
- Botero D, Restrepo M. Parasitosis humanas. 2 daed. Medellín Colombia: Corporación para investigaciones biológicas 1994: En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 4 aed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana 1997.

- Rey L. Parasitología. 2daed. Río de Janeiro: Editora Guanabara-Koogan SA 1991: En: Basualdo JA, Coto CE, de Torres RA. Microbiología Biomédica. Buenos Aires Argentina: Editorial Atlanta Argentina S.R.L. 1996: en: Goldsmith R, Heyneman D. Parasitología y Medicina Tropical. 1raed. México DF: El Manual Moderno 1995: En: Farreras Valenti P, Rozman C. Medicina Interna. 12aed. Volumen 2 Barcelona: Ediciones Mosby Doyma 1995:
- Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR. Infectious Diseases. Philadelphia: Saunders 1992.
- Sandford JP, Gilbert DN, Mae Llering RC, Sande MA. Guide to antimicrobial therapy. 27th ed. Viena, Virginia: Antimicrobial therapy, Inc 1997.
- Manson Bahr PEC, Apter FIC. Manson's Tropical Diseases. 18th ed. London: Bailliere Tindall 1982.
- Mims CA, Playfair JHL, Roitt IM, Wakelin D, Williams R. Medical Microbiology. England: Mosby Europe Limited 1993.
- Trichuris trichiura**
- Kourí P, Basnuevo JG, Sotolongo F. Manual de Parasitología. Helminología Humana. Tomo 1. Habana, Cuba: Editorial Pueblo y Educación 1982: 41-61.
- Aguilar GF. Parasitología Médica. Guatemala: Litografía Delgado 1997: 33-39.
- Botero D, Restrepo M. Parasitosis humanas. 2da ed. Medellín Colombia: Corporación para investigaciones biológicas 1994: 91-95.
- García LS, Bruckner DA. Diagnostic Medical Parasitology. 2ª ed. Washington D.C.: American Society for Microbiology 1993: 194 -98.
- Peters W, Gilles HM. A colour Atlas of Tropical Medicine and Parasitology. 3th ed. London: Wolfe Medical Publication. 1989.
- Minvielle M. Trichuris trichiura. En: Basualdo JA, Coto CE, de Torres RA. Microbiología Biomédica. Buenos Aires Argentina: Editorial Atlanta Argentina S.R.L. 1996: 1081-84.
- Benenson AS. Manual para el control de las enfermedades transmisibles. 16 ed. Washington DC: OPS 1997: 461-62.
- Mahmoud AF. Enfermedades causadas por helmintos. Nemátodos intestinales: Trichuriasis. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 4 aed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana 1997: 2834 -36.
- Sanjurjo GE. Encuesta Nacional de Parasitismo Intestinal. 1984: 89.
- Enterobius**
- Beaver PCh, Jung C, Wayne CE. Parasitología Clínica. 2da Edición. Salvat Editores. 1994.
- Botero D, Restrepo M. Parasitosis Humanas. 3ra Edición. Corporación para investigaciones Biológicas. Medellín. Colombia, 1998.
- Cacopardo B, Onorante A, Nigro L, et al.: Eosinophilic ileocolitis by Enterobius vermicularis: A description of two rare cases. Ital J Gastroenterol Hepatol 1997; 29:51-53.
- González O.M., Núñez F.A. Apendicitis Parasitarias. Rev Mex Patol Clín 48(1): 42-45. 2001.
- Grencis RK, Cooper ES: Enterobius, trichuris, capillaria, and hookworm including ancylostoma canicum. Gastroenterol Clin N Amer 1996; 25:579-597.
- Iniguez, AM, Reinhard, KJ, Araujo Adauto, Ferreira LF, Vicente ACP. Enterobius vermicularis: ancient DNA from north and South American human coprolites. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 98 (suppl.1): 67-69. 2003.
- Macedo T, MacCarty RL: Eosinophilic ileocolitis secondary to Enterobius vermicularis: case report. Abdom Imaging 2000; 25:530-532.
- Melvin DM, Brooke MM. Laboratory Procedures for the Diagnosis of Intestinal Parasites. 3rd Edition. US Dept. of Health and Human Services publication no. (CDC) 82-8282. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 1982.
- Núñez FA., Hernández M., Finlay CM. A longitudinal study of Enterobiasis in three day care centers of Havana city. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo. 38(2):129-132. 1996.
- Sanjurjo E., Santana N., Núñez FA., Finlay CM. Enterobiasis en niños asistentes a círculos infantiles del municipio Artemisa en 1988. Rev. Cubana Med. Gen. Integral, 6(2):168-174. 1990.
- The Medical Letter On Drugs and Therapeutics. Drugs for Parasitic Infections. Mark Abramowicz (Editor). New Rochelle (NY): The Medical Letter, Inc.; April 2002.
- Tompson JC: Pelvic pain caused by intraperitoneal Enterobius vermicularis (threadworm) ova with an associated systemic autoimmune reaction. J Obstet Gynaecol Res 2004; 30:90-95.
- Vazquez A., Cruz JC., Núñez FA., Sánchez JM. Absceso tubo-ovárico bilateral debido a granulomas por Enterobius vermicularis. Presentación de un caso. Rev Cubana Med Trop 46(1):65-67. 1994.
- WHO: Informal Consultation on Intestinal Helminth Infections. Geneva 9-12 July 1990. WHO/CDS/IPI/90.1.
- Taenia**
- Aguilar GF. Parasitología médica. Guatemala: Litografía Delgado, 1996: 148-58.
- Beaver P, Jung RC, Cupp EW. Parasitología Clínica. 2da. ed. Barcelona: Ed. Salvat, 1986: 3-32.
- Benenson AS. Control of Communicable Diseases. Manual. 16th.ed. Washington: American Public Health Association; 2001: 595-98.
- Botero D, Restrepo M. Parasitosis Humanas. 2da. ed. Medellín: Corporación de Investigaciones Biológicas, 1994: 135-44.
- Borda CE, Rea MJ, Rosa JR, Maidana C. Intestinal parasitism in San Cayetano, Corrientes, Argentina. Bull Pan Am Health Organ 1996;30;227-33.
- Escobedo A. Taenia saginata y Taenia solium. En: Llop A, Valdés-Dapena M, Suazo JL, editores. Microbiología y Parasitología Médicas. Tomo III. Capítulo 112. Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2001: 331-37.
- Heyneman D. Parasitología Médica. De Jawetz, Melnick y Adelberg. En: Brooks CF, Butel JS, Morse SA. Microbiología Médica. 16ta. Ed. México DF: Ed. El Manual Moderno, 1999: 791-93.

- Schantz PM. Enfermedades por cestodos. En: Goldsmith R, Heyneman D. Parasitología y Medicina Tropical. México DF: Ed. El Manual Moderno, 1999: 625-64.
- Sarti E, Schantz PM, Plancarte A, Wilson M, Gutierrez O, Aguilera J, et al. Epidemiological investigation of *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis in rural village of Michoacán State, México. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994;88:49-52.
- Sherchand JB, Larsson S, Shrestha MP. Intestinal parasites in children and adults with and without abdominal discomfort from the Kathmandu area of Nepal. *Trop Gastroenterol* 1996;17:15-22.
- Skjerve E. Ecological effect of *Taenia saginata* in beef imported from a high prevalence area into Norway. *J Food Prot* 1999; 62: 1320-5
- Kourí PC, Basnuevo JG, Sotolongo F. Manual de Parasitología. Helminología Humana. Tomo I. La Habana: Ed. Pueblo y Educación, 1982: 3- 37, 261-493.
- Kumate J, Gutiérrez G, Muñoz O, Santos JI. Manual de Infectología Clínica. 14ª ed. México: Editores Méndez, 1994: 603-10.
- Sutisna IP, Fraser A, Kapti IN, Rodriguez-Canul R, Puta Widjana D, Craig PS, et al. Community prevalence study of taeniasis and cysticercosis in Bail. Indonesia. *Trop Med Int Health* 1999;4:288-94.
- Tanowitz HB; Weiss LM, Wittner M. Diagnosis and treatment of intestinal helminths. I. Common intestinal cestodes. *Gastroenterol.* 1993;1;265-73.
- White AC, Blum A. *Taenia saginata* apeworm infection in a traveller to Mexico. *J Travel Med* 1994;1;168.

Dypilidium caninum

- Aguilar GF. Parasitología médica. Guatemala: Litografía Delgado, 1996: 131-134.
- Beaver P, Jung RC, Cupp EW. Parasitología Clínica. 2da. ed. Barcelona: Ed. Salvat, 1986: 550-551.
- Benenson AS. Control of Communicable Diseases. Manual. 16th.ed. Washington: American Public Health Association; 2001: 252.
- Botero D, Restrepo M. Parasitosis Humanas. 2da. ed. Medellín: Corporación de Investigaciones Biológicas, 1994: 145 -153.
- Heyneman D. Parasitología Médica. De Jawetz, Melnick y Adelberg. En: Brooks CF, Butel JS, Morse SA. Microbiología Médica. 16ta. Ed. México DF: Ed. El Manual Moderno, 1999: 791-793.
- Kourí PC, Basnuevo JG, Sotolongo F. Manual de Parasitología. Helminología Humana. Tomo I. La Habana: Ed. Pueblo y Educación, 1982: 463-476.
- Pizzi HL. *Dipylidium caninum*. En: Basualdo JA, Coto CE, De Torres RA. Microbiología Biomédica. Buenos Aires: Editorial atlante S.R.L., 1996: 1013-1014.
- Rey L. Parasitología. 2a ed. Río de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 1991: 462-470.
- Schantz PM. Enfermedades por cestodos. En: Goldsmith R, Heyneman D. Parasitología y Medicina Tropical. México DF: Ed. El Manual Moderno, 1999: 626-630.

Hymenolepis

- Aguilar GF. Parasitología médica. Guatemala: Litografía Delgado, 1996: 139-48.
- Beaver P, Jung RC, Cupp EW. Parasitología Clínica. 2da. ed. Barcelona: Ed. Salvat, 1986: 552-555.
- Benenson AS. Control of Communicable Diseases. Manual. 16th.ed. Washington: American Public Health Association; 2001: 250-252.
- Botero D, Restrepo M. Parasitosis Humanas. 2da. ed. Medellín: Corporación de Investigaciones Biológicas, 1994: 145-151.
- Escobedo A. Hymenolepis. En: Llop A, Valdés-Dapena M, Suazo JL, editores. Microbiología y Parasitología Médicas. Tomo III. Capítulo 112. Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2001: 365-370.
- Heyneman D. Parasitología Médica. De Jawetz, Melnick y Adelberg. En: Brooks CF, Butel JS, Morse SA. Microbiología Médica. 16ta. Ed. México DF: Ed. El Manual Moderno, 1999: 791-93.
- Kourí PC, Basnuevo JG, Sotolongo F. Manual de Parasitología. Helminología Humana. Tomo I. La Habana: Ed. Pueblo y Educación, 1982: 383-406.
- Pizzi HL. *Diphyllobothrium latum*. En: Basualdo JA, Coto CE, De Torres RA. Microbiología Biomédica. Buenos Aires: Editorial atlante S.R.L., 1996: 1009-1012.
- Rey L. Parasitología. 2a ed. Río de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 1991: 462-470.
- Schantz PM. Enfermedades por cestodos. En: Goldsmith R, Heyneman D. Parasitología y Medicina Tropical. México DF: Ed. El Manual Moderno, 1999: 625-64.

Inermicapsifer

- Álvarez L, Ponce J., González I, Núñez F. Parasitismo intestinal por *Inermicapsifer madagascariensis*. Estudio clínico epidemiológico de cinco años. *Rev Enf Inf Ped* 15(59): 67-71. 2001.
- Beaver PCh, Jung C, Wayne CE. Parasitología Clínica. 2da Edición. Salvat Editores. 1994.
- Botero D, Restrepo M. Parasitosis Humanas. 3ra Edición. Corporación para investigaciones Biológicas. Medellín. Colombia, 1998.
- García LS, Bruckner DA. Diagnostic Medical Parasitology. 2nd ed. Washington: American Society for Microbiology 1993.
- González I, Díaz Jidy M, Núñez FA. Infección por *Inermicapsifer madagascariensis* (Davaine, 1870); Baer 1956. Presentación de dos casos. *Rev Cubana Med Trop* 48(3):224-226. 1996.
- Kourí P, Basnuevo JG, Sotolongo F. Helminología Humana. Reimpresión. Instituto del Libro. Edición Revolucionaria, La Habana, 1973: 409-28.
- Núñez F.A. *Inermicapsifer madagascariensis*. En: Microbiología y Parasitología Médicas. Tomo III. Capítulo 119. Pp 371-375. Ciudad de La Habana: Editorial de Ciencias Médicas, 2001.
- Núñez Fernández FA. *Raillietina* spp. En: Microbiología y Parasitología Médicas. Tomo III. Capítulo 120. Pp 377-379. Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2001.

Filaria

- Beaver PC, Jung RC & Cupp EW. Clinical Parasitology, 9th.ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1984:825.

- Dreyer G, Addis D, Santos A, Figueredo-Silva J & Noroes J. Direct assessment in vivo of the efficacy of combined single-dose ivermectin and diethylcarbamazine against adult, *Wuchereria bancrofti*. *Trans R Soc Trop Med & Hyg* 1998;92:219-222.
- Duménigo BE, Menéndez MC, Espino AM & Finlay CM. Antígenos de excreción- secreción en el diagnóstico de la filariasis humana por ELISA. *Rev Cub Med Trop* 1991;43:162-166.
- Ismail MM, Jayakody RL, Weil GJ, Nirmalan KL, Jayasinghe KSA, et al. Efficacy of single dose combinations of albendazole, ivermectin and dithylcarbamazine. *Trans R Soc Trop Med & Hyg* 1998; 92:94-97.
- Kaushal N, Hussain R, Nash TE & Ottesen EA. Identification and characterization of excretory-secretory products of *Brugia malayi* adult filarial parasites. *J Immunology* 1982;129-138.
- Kombila M, Duong TH, Ferrer A, Perret JL, Marion MC, Nguire C, Gaxotte P, Manfoumbi M & Richard-Lenoble D. Short and long term action of multiple doses of ivermectin in loiasis micro filaraemia. *Am J Trop Med & Hyg* 1998;58:458-460.
- Kourí P, Basnuevo JC & Sotolongo F. *Helminología humana*. 3ra. Ed. La Habana; Ed. Pueblo y Educación, 1982.
- Kozek WJ, Palma G, Henao A, García H & Hoyos M. Filariasis in colombia: Prevalence and distribution of *Mansonella ozzardi* and *Mansonella (Dipetalonema) perstans* infections in the Comisary of Guainía. *Am J Trop Med & Hyg* 1983; 32:379-384.
- OMS. L' onchocercose et la lutte ante-. Rapport d' un Comité d' experts de la lutte ante- onchocerquienne. Série de Rapport Techniques ,852,1995.
- _____. Filariasis linfática. Cuarto Informe del Comité de Expertos de la OMS en Filariasis. Serie de Informes Técnicos 702, 1987.
- Red Book. Informe del Comité de Enfermedades Infecciosas de la Academia Americana de Pediatría. 24 Ed. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina 200;248-249;412-413.
- Otessen EA. Immunological aspects of lymphatic filariasis and onchocerciasis in man. *Trans R Trop Med & Hyg*.1984;78-79.
- Shinoy RK George LM, John A, Suma TK & Kumaraswami V. Treatment of microfilaraemia in asymptomatic brugian filariasis: The efficacy and safety of the combination of single doses of ivermectin and diethylcarbamazine. *Ann Trop Med & Parasitol* 1998;92:579-585.
- Fasciola hepática**
- Alban M, Jave J & Quispe T. Fasciolosis in Cajamarca. *Rev Gastroenterol Peru*. 2002.22:28-32.
- Apt W, Aguilera X, Vega F, Miranda C, Zulantay I, Pérez C, Gabor A & Apt P. Treatment of human chronic fascioliasis with triclabendazol. *Am. J. Trop. Med & Hyg*.1995.52:532-535.
- Cáceres-Vega E. *Fasciola hepatica*. Enfermedad y pobreza campesina. Imprenta Metodista La Paz, Bolivia. 1989. pp: 201
- Chen MG & Mott KE. Progress in assessment of morbidity due to *Fasciola hepatica* infection: A review of a recent literature. *Tropical Diseases Bulletin*.1990.87:1- 38.
- Duménigo BE, Espino AM & Finlay CM. Monoclonal antibody - based immunoassay for detection of *Fasciola hepatica* infection in cattle faeces. *Research in Veterinary Sciences*. 1996, 60: 278 - 279.
- Duménigo BE, Espino AM, Finlay CM & Mezo MM Kinetics of antibody based antigen detection in serum and faeces of sheep experimentally infected with *Fasciola hepatica*. *Veterinary Parasitology*. 1999, 89: 151 - 159.
- Duménigo BE, & Mezo MM. Monoclonal antibody sandwich in immunoassay detection of coproantigen to evaluate the efficacy of treatment in natural ovine fasciolosis. *Research in Veterinary Sciences*. 1999, 66: 165 - 167.
- Espino AM, Duménigo BE, Fernández R & Finlay CM. Immunodiagnosis of human fascioliasis by enzyme - linked immunosorbent assay using excretory - secretory products. *American Journal Tropical Medicine & Hygiene*. 1987, 37: 605 - 608.
- Espino AM, Duménigo BE, Huesca N & Finlay CM. Mantenimiento in vitro de adultos de *Fasciola hepatica*: obtención de antígenos de excreción - secreción. *Revista de Salud Animal*. 1988, 10: 287 - 293.
- Espino AM, Marcet R & Finlay CM. Detection of circulating antigen in human fascioliasis by sandwich enzyme - linked immunosorbent assay. *Journal of Clinical Microbiology*. 1990, 28: 2637 - 2640.
- Espino AM & Finlay CM. Sandwich enzyme - linked immunosorbent assay for detection of excretory - secretory antigens in human fascioliasis. *Journal of Clinical Microbiology*. 1994, 32: 190 - 193.
- Espino AM & Duménigo BE. *Fasciola hepatica*. *International Handbook of Food Borne Pathogens*, Marcel Dekker, Inc. New Jersey, USA. 2003. 32 :539-562.
- Esteban JG, Gonzalez C, Bargues MD, Angles R, Sanchez C, Naquira C & Mas-Coma S. High fascioliasis infection in children linked to a man-made irrigation zone in Peru. *Trop Med Int Health*. 2002 .7:339-48.
- Hillyer, GV, García - Rosa, MI & Soler de Galanes, M. Identification of *Fasciola hepatica* molecules with immunodiagnostic and immunoprophylactic potential. *Research Helminthology*. 1990, 36: 239 - 247.
- Hillyer, GV & Soler de Galanes, M. Initial feasibility studies of the FAST - ELISA for the immunodiagnosis of fascioliasis. *Journal of Parasitology* 1991, 77: 362 - 375.
- Iglesias G, Elvira AI, Rodrigo J, Merino JM, Marrero M, Garcia M & Vegas AM. Childhood hepatic fascioliasis treated with Triclabendazol. *An Esp Pediatr*. 2002.57:171-2.
- Kabaalioglu A, Ceken K, Saba R, Artan R, Cevikol C & Yilmaz S. Pediatric fascioliasis: report of three cases. *Turk J Pediatr*. 2003.45:51-4.
- Kourí P. *Manual de Parasitología. Helminología Humana*. Edición Revolucionaria. Tomo I. Tercera Edición. Pp: 610.

- Marcos LA, Maco V, Terashima A, Samalvides F & Gotuzzo E. Clinical characteristics of chronic infection by *Fasciola hepatica* in children. *Rev Gastroenterol Peru*. 2002;22:228-33.
- Red Book. Informe del Comité de Enfermedades Infecciosas de la Academia Americana de Pediatría. Ed. 24. Editorial Médica Panamericana., Buenos Aires, Argentina.2000.:422; 700-701.
- Stork MG, Venables GS, Jennings SMS, Beesly JR, Bendezú P & Caprón A. An investigation of endemic fascioliasis in Peruvian School Children. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*.1973, 76:231-235.
- Trueba G, Guerrero T, Fornasini M, Casariego I, Zapata S, Ontaneda S & Vasco L. Detection of *Fasciola hepatica* infection in a community located in the Ecuadorian Andes. *Am J Trop Med Hyg*. 2000.2:518
- Youssef RG, Mansour NS & Azis AG. Early diagnosis of human fascioliasis by the detection of coproantigens using counter immunoelectrophoresis. *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1991, 85: 383 - 384.
- Schistosoma**
- Botero D, Restrepo M. *Parasitosis Humanas*. 3ra Edición. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas, 1998:292-9.
- Beaver PCh, Jung RC, Cupp EW. *Parasitología Clínica*. 2da Edición. Barcelona: Ed. Salvat, 1986:449-84.
- Kourí P, Basnuevo JG, Sotolongo F. *Manual de Helminología Humana*. Tomo I. La Habana: Ed. Pueblo y Educación 1982: 504-25.
- Eduardo BC, Rea MFJ, Bautista E. *Schistosoma*. En: BasualdoJA, Coto CE, de Torres RA. *Microbiología Biomédica*. Buenos Aires: Ed. Atlante Argentina SRL,1996:1020-7.
- Butterworth AE, Dunne DW. Immunity and morbidity in *Schistosoma mansoni* infection: quantitative aspects. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 1996: 109-115.
- OMS: La educación sanitaria en la lucha contra la esquistosomiasis. ISSN, 92 4 354407 1. Ginebra, 1991.
- The Medical Letter, Inc.: *On Drugs and Therapeutics*. New York. 10801. 2002:9.
- King Ch, Mahmoud AAF. *Schistosoma* and other Trematodes. En: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases*. Philadelphia: WB saunders, 1992:2015-21.
- Diphyllobothrium**
- Aguilar GF. *Parasitología médica*. Guatemala: Litografía Delgado, 1996: 127-131.
- Beaver P, Jung RC, Cupp EW. *Parasitología Clínica*. 2da. ed. Barcelona: Ed. Salvat, 1986: 535-540.
- Benenson AS. *Control of Communicable Diseases*. Manual. 16th.ed. Washington: American Public Health Association; 2001: 89-90.
- Borda CE, Rea MJ, Rosa JR, Maidana C. Intestinal parasitism in San Cayetano, Corrientes, Argentina. *Bull Pan Am Health Organ* 1996;30: 227-33
- Botero D, Restrepo M. *Parasitosis Humanas*. 2da. ed. Medellín: Corporación de Investigaciones Biológicas, 1994: 144 -145.
- Escobedo A. *Diphyllobothrium*. En: Llop A, Valdés-Dapena M, Suazo JL, editores. *Microbiología y Parasitología Médicas*. Tomo III. Capítulo 112. Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2001: 361-364.
- Heyneman D. *Parasitología Médica*. De Jawetz, Melnick y Adelberg. En: Brooks CF, Butel JS, Morse SA. *Microbiología Médica*. 16ta. Ed. México DF: Ed. El Manual Moderno, 1999: 791-793.
- Kourí PC, Basnuevo JG, Sotolongo F. *Manual de Parasitología. Helminología Humana*. Tomo I. La Habana: Ed. Pueblo y Educación, 1982: 460-476.
- Pizzi HL. *Diphyllobothrium latum*. En: Basualdo JA, Coto CE, De Torres RA. *Microbiología Biomédica*. Buenos Aires: Editorial atlante S.R.L., 1996: 1015-1017.
- Rey L. *Parasitología*. 2a ed. Río de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 1991: 462-470.
- Schantz PM. *Enfermedades por cestodos*. En: Goldsmith R, Heyneman D. *Parasitología y Medicina Tropical*. México DF: Ed. El Manual Moderno, 1999: 626-630.
- Strongylos**
- Botero, D. Restrepo M. *Parasitosis Humanas*. 3ra. Ed, Medellín: Corporación para investigaciones biológicas. 1998.
- Beaver PCh, Jung RC, Cupp EW. *Parasitología Clínica*. 2da. Ed. Barcelona: Ed Salvat, 1986.
- Kourí P, Basnuevo JG, Sotolongo F. *Helminología Humana*. Tomo 1, La Habana: Ed Pueblo y Educación, 1982.
- Mandell JL, Bennett JE, Dolin R. *Enfermedades infecciosas. Principios y Práctica*. Tomo II. 4ta. Ed. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana, 1997
- Arbelaez C. A.: Diagnóstico serológico de la strongyloidosis humana por la técnica de ensayo inmunoenzimático. *Rev CES Medicina*, 1994 (8)
- Longworth D. L. Hyperinfection syndrome with Strongyloides. *Current Trop. Infect. Dis*. 1986 (7)
- Farreras, Rozman. *Medicina Interna*. 14ª edición Madrid: Ed Harcourt. S.A. 2000
- Report of the committee on infectious diseases. *Red Book*. 25th edición. American Academy of Pediatrics. 2000
- Yop A, Valdés-Dapena M, Zuaso J L. *Microbiología y Parasitología Médicas*. 1ra ed. Tomo III. Ed. Ciudad de La Habana: Ed Ciencias Médicas, 2001.
- Uncinariosis**
- Botero, D. Restrepo m. *Parasitosis Humanas*. 3ra Edición. Medellín: Corporación para investigaciones biológicas,1998
- Aguilar FJ. *Parasitología Médica*. 3ª ed. Guatemala: Litografía Delgado 1997
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 4 aed. Buenos Aires: Ed Médica Panamericana, 1997.
- Beaver P. et al. *Parasitología Clínica*. 2da Edición, 1986.
- Kourí P, Basnuevo JG, Sotolongo F. *Helminología Humana*. Tomo 1, La Habana: Ed. Pueblo y Educación, 1982.

Report of the committee on infectious diseases. Red Book. 25th edición. American Academy of Pediatrics. 2000

Anderson RM.; Schad GA.: Hookworm burdens and egg counts. An analysis of the biological basis of variation. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1985 (79)

Pawlowski ZS.; Schad GA.; Stott GJ.: Infección y anemia por anquilostomas. Organización Mundial de la Salud; Ginebra, Suiza, 1992.

Toma A, Miyagi I, Kamimura K, Tukuyama Y, Hasegawa H. Southeast Questionnaire survey and prevalence of intestinal helminthic infections in Barru, Sulawesi, Indonesia Asian J trop Med Public Health 1999; 30

Núñez FA.; Finlay CM. Adiestramiento en el diagnóstico de las parasitosis intestinales. Cad. Saúde Pública, Río de Janeiro 2001; 17 (3)

Yop A, Valdés-Dapena M, Zuaso J L. Microbiología y Parasitología Médicas. 1ra ed. Tomo III. Ed. Ciudad de La Habana: Ed Ciencias Médicas, 2001.